



**HAL**  
open science

# Évaluation de la satisfaction de patients atteints de la maladie de Strümpell-Lorrain, ayant bénéficié d'une pose de pompe à BACLOFENE intrathécale: étude observationnelle rétrospective, multicentrique

Céline Karabulut

## ► To cite this version:

Céline Karabulut. Évaluation de la satisfaction de patients atteints de la maladie de Strümpell-Lorrain, ayant bénéficié d'une pose de pompe à BACLOFENE intrathécale: étude observationnelle rétrospective, multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03220495

**HAL Id: dumas-03220495**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03220495>**

Submitted on 7 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 18/12/2020

par

Mme Céline Yaprak KARABULUT

Née le 05/05/1992, à Strasbourg (Bas-Rhin)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Evaluation de la satisfaction de patients atteints de la maladie de Strümpell-Lorrain, ayant bénéficié d'une pose de pompe à BACLOFENE intrathécale. Etude observationnelle rétrospective, multicentrique.**

**Présidente : Madame le Professeur Evelyne EMERY**

Membres : Monsieur le Professeur Fausto VIADER

Monsieur le Docteur Olivier ETARD

Madame le Docteur Camille DI PALMA

**Directeur de thèse : Dr Alexis RUET**

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M. HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie
<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie

<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

### **PRCE**

<b>Mme</b>	<b>LELEU Solveig</b>	Anglais
------------	----------------------	---------

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b>	Néphrologie
<b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>M. LE COUTOUR Xavier</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M. LEPORRIER Michel</b>	Hématologie
<b>M. VIADER Fausto</b>	Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

**Mme ABBATE-LERAY Pascale**

**M. COUETTE Pierre-André**

**Mme NOEL DE JAEGHER Sophie**

**M. PITHON Anni**

**M. SAINMONT Nicolas**

**Mme SCHONBRODT Laure**

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

**Mme DEBRUYNE Danièle**

**Mme DERLON-BOREL Annie**

**Mme LEPORRIER Nathalie**

Pharmacologie fondamentale

Hématologie

Génétique

## Remerciements

Je souhaiterais remercier en premier lieu Mme et M. BENARD, présidents de l'association ASL pour m'avoir aidée à contacter les patients éligibles à l'étude.

De même, je souhaiterais également remercier l'équipe du service de rééducation des blessés médullaires du Pr BENSMAÏL, pour leur accueil et en particulier le Dr HUGERON pour son aide dans la recherche de patients.

Merci au Dr RUET pour son idée de sujet de thèse captivant et pour son accompagnement dans ce travail.

Merci à tous mes co-internes et amis : Sophie et nos road-trip sans fin, Marc et Vincent (deux mots : médecine II), Mathilde et François, Marine et Himansu, Félix. Grâce à vous, mon arrivée en Normandie a été des plus douces et des plus drôles.

Merci à mes amis de plus longue date :

Katrin 25 ans d'amitié, que dire de plus.

Lucie, Maud, Séverine, Solène, Sophie, merci d'être présentes dans ma vie. Votre bienveillance et votre amour sont uniques.

Cécile et Amélie, un seul être vous manque... Vous êtes loin mais je sais que vous serez toujours à mes côtés.

Christophe ou plutôt Jenjen, merci de m'avoir montrée bien des fois qu'on ne s'oubliera pas. Cyril et Yoyo, Caen est-ce qu'on se revoit pour aimer l'humour ensemble ?

Mylène, « Resham Firiri »

Merci à vous Maman et Papa pour votre confiance et votre soutien sans faille, pour le respect et l'amour que vous me donnez. Sans vous, je ne serais pas ce que je suis. Je vous aime.

Merci à mes frères, Delal et Armand, d'avoir tout partagé avec moi, des oranges au restaurant. Je vous aime, et encore plus depuis que vous nous avez offerts les trois soleils de ma vie : Arsen, Noa et Azel.

Merci Özlem pour ta gentillesse et ta confiance.

Merci à ma famille, je ne vous citerai pas tous parce que je n'aurais pas assez de place : les ARIKLIGIL, les BASKARA, les KARABULUT. Sizi seviyorum.



## Abréviations

ASL : association Strümpell-Lorrain

MPR : Médecine Physique et de Réadaptation

MSL : maladie de Strümpell-Lorrain

SNC : système nerveux central

SPG : spastic paraplegia gene

## Tableaux et figures

Tableau 1 Données épidémiologiques des patients .....	29
Figure 1 © Coupe transversale de moelle niveau T1 : pâleur de myéline des voies cortico-spinales latérales et du faisceau gracile.(16) .....	8
Figure 2 Algorithme diagnostique pour les MSL communes (HSP : hereditary spastic paraplegia ; *mutation de novo ou absence d'antécédent familial suffisant) (4).....	12
Figure 3 Représentation schématique d'un motoneurone primaire et localisation des protéines issues des gènes SPG. ER : reticulum endoplasmique. Schéma proposé par Blackstone et al. © (12) .....	14
Figure 4 Diagramme sélection d'études .....	23
Figure 5 Activités de la vie quotidienne pré et post-implantation (T/H : toilette/habillage).....	30
Figure 6 Histogramme objectifs des patients post-implantation.....	31
Figure 7 Graphique en secteur Satisfaction/regret des patients. ....	31

## Table des matières

<b>I. Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>1) La maladie de Strümpell-Lorrain</b> .....	<b>5</b>
<b>a. Epidémiologie</b> .....	<b>5</b>
<b>b. Clinique</b> .....	<b>5</b>
<b>c. Anatomopathologie et physiopathologie</b> .....	<b>8</b>
<b>d. Examens complémentaires</b> .....	<b>9</b>
i. Imagerie.....	9
ii. Electrophysiologie .....	10
iii. Recherches génétiques .....	11
<b>e. Prise en charge de la MSL</b> .....	<b>12</b>
i. Thérapies ciblées .....	12
ii. Prise en charge de la spasticité.....	14
iii. Troubles vésico-sphinctériens .....	16
iv. Prise en charge fonctionnelle .....	17
v. Education thérapeutique .....	17
<b>2) Place de la pompe à BACLOFÈNE dans la prise en charge</b> .....	<b>17</b>
<b>a. Définition de la spasticité</b> .....	<b>17</b>
<b>b. Caractéristiques et indications du BACLOFÈNE</b> .....	<b>17</b>
<b>c. Description de la prise en charge neuro-chirurgicale</b> .....	<b>18</b>
i. Prise en charge pré-opératoire.....	18
ii. Implantation .....	19
iii. Prise en charge post-opératoire .....	19
<b>d. Revue de la littérature sur la pompe à BACLOFÈNE dans la prise en charge</b> .....	<b>21</b>
i. Critères d'inclusion et stratégie de recherche .....	21
ii. Sélection d'études.....	22
iii. Recueil des données et données recherchées.....	24
iv. Analyse des données.....	24
<b>II. Méthodes et analyses</b> .....	<b>26</b>
<b>1) Type d'étude</b> .....	<b>26</b>
<b>2) Critères d'inclusion et critères d'exclusion</b> .....	<b>26</b>
<b>3) Questionnaire/Recueil des données</b> .....	<b>26</b>
<b>4) Analyses statistiques, statistiques descriptives</b> .....	<b>27</b>
<b>III. Résultats</b> .....	<b>28</b>
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>32</b>
<b>1) Intérêts de l'étude</b> .....	<b>32</b>
<b>2) Limites de l'étude</b> .....	<b>34</b>
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>35</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>36</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>42</b>

## **I. Introduction**

### **1) La maladie de Strümpell-Lorrain**

#### **a. Epidémiologie**

La maladie de Strümpell-Lorrain, ou paraplégie spastique héréditaire, ou paraplégie spastique familiale, est un groupe hétérogène de maladies génétiques neurodégénératives. Elle a été décrite en 1880, sur les plans clinique et anatomopathologique, par le neurologue allemand Adolf Strümpell qui souligna, pour la première fois, la notion d'hérédité (1). Le médecin français Maurice Lorrain, lui consacra sa thèse en 1888 et en donna une nouvelle description en 1896 (2).

Sa prévalence était estimée, en 2017, à 5 pour 100 000 individus dans la population générale européenne, avec des fréquences variables selon les populations (de 1,3 à 9/100 000 individus en Europe et 2 à 5 pour 100000 individus dans le monde en 2014) (3,4).

Cette affection héréditaire du système nerveux central, responsable d'une paraplégie spastique lentement progressive, peut se transmettre selon les 3 modes de transmission : dominante (70% des cas), récessive (25% des cas), et liée à l'X (rarement). Il existe également des cas sporadiques, représentant 13 à 40% des cas (4,5).

Le diagnostic de la MSL peut parfois être difficile malgré la présence d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. La pathologie regroupe un nombre conséquent de mutations responsables de manifestations phénotypiques variables d'une mutation à l'autre et pour une mutation donnée.

Il repose en grande partie sur l'élimination des diagnostics différentiels tels que les causes structurelles, inflammatoires, infectieuses, la sclérose latérale amyotrophique, l'amyotrophie spinale, la fistule artérioveineuse, les carences type déficit en vitamine B12, déficit en cuivre, l'adrénoleucodystrophie.

Des antécédents familiaux et une description détaillée du développement psychomoteur rapportent des informations clés en faveur du diagnostic, alors qu'une dégradation aiguë, voire subaiguë, oriente plutôt vers des pathologies acquises.

#### **b. Clinique**

Les MSL peuvent être catégorisées en fonction de l'âge d'apparition des symptômes, et en fonction des manifestations cliniques.

Lorsque les symptômes apparaissent dans l'enfance, on parle de forme juvénile, ou précoce. Lorsqu'ils apparaissent après l'âge de 20 ans, on parle alors de forme adulte, ou tardive. Les formes tardives, semblent discrètement plus fréquentes (50-55%) que les formes juvéniles, pures ou complexes, pour le mode de transmission autosomique dominante de MSL, comme le suggère l'étude de Loureiro et al. sur 89 familles portugaises (6). Néanmoins, il est important de noter que la pathologie peut se manifester à tout âge. Les formes précoces sembleraient moins sévères que les formes plus tardives mais il n'existe pas d'étude confirmant cette hypothèse. Les formes juvéniles peuvent être confondues

avec des infirmités motrices cérébrales, lorsqu'elles apparaissent avant les étapes d'acquisition motrice (6).

En fonction de la symptomatologie, deux types de tableaux ressortent : les formes dites « pures », et les formes dites « complexes », selon la classification de Harding (7).

Les formes pures, les plus fréquentes, sont caractérisées par deux symptômes principaux : la spasticité et la faiblesse musculaire des membres inférieurs. La spasticité est classiquement symétrique, et concerne les muscles des membres inférieurs et du bassin. Elle peut être initialement asymétrique, et se manifester uniquement à la marche. Elle est responsable de la démarche caractéristique : raide, avec « fauchage », hanches en rotation interne, pieds en varus équin responsable d'une marche digitigrade (8,9). Cette spasticité peut être pourvoyeuse de douleurs et majore le risque de chute. Des signes pyramidaux, telle qu'une hyperréflexie asymptotique aux membres supérieurs, de même qu'un réflexe masséterin, peuvent être observés (6). Dans un second temps, peuvent s'y ajouter des phénomènes de cloni spontanés, de spasmes (le plus souvent en flexion) à prédominance nocturne.

La faiblesse musculaire des membres inférieurs débute souvent à la loge antéro-externe des jambes, puis toucherait plus tardivement les fléchisseurs de hanche et de genou. Les déficits sont classiquement d'aggravation lentement progressive les dix premières années, puis suivent une phase en plateau. Ils ont un retentissement conséquent sur les activités de la vie quotidienne telles que monter/descendre des escaliers, courir, marcher, se relever (10).

D'autres peuvent s'associer à ces deux symptômes. Au niveau sensitif, des troubles de la proprioception, notamment hypo- ou a-pallescésie, sont fréquemment observés (atteinte de la colonne postérieure de la moelle), et sont souvent peu voire asymptotiques. Les troubles de la sensibilité superficielle sont plutôt rares. Les troubles vésico-sphinctériens apparaissent plus tardivement avec, une urgenturie avec ou sans fuite pouvant correspondre à hyperactivité détrusorienne ou à une dyssynergie vésico-sphinctérienne (11). Des déformations orthopédiques, une scoliose ou des pieds creux, peuvent survenir.

Les formes complexes, plus rares, présentent les mêmes symptômes que les formes pures, auxquels s'ajoutent des atteintes de fréquence et de gravité variables comprenant des troubles de l'équilibre, ataxie, dysarthrie, dysphagie, syndrome extrapyramidal atypique, épilepsie, troubles oculaires, troubles auditifs, atteintes cutanées, troubles cognitifs etc. Elles peuvent parfois être le mode de présentation de la pathologie.

Toutefois, cette classification doit être utilisée avec précaution. En effet, des variations cliniques sont observées pour une même mutation de gène, et certains symptômes peuvent apparaître plus ou moins tardivement (12).

La classification la plus récente est la classification génétique. Elle est basée sur la découverte de gènes spécifiques dont les mutations entraînent à divers degrés les symptômes pré-cités. Chaque mutation retrouvée porte le nom SPG (spastic paraplegia gene) suivi d'un nombre correspondant au gène atteint. Soixante-dix-neuf gènes ont été décrits à ce jour. Nombre d'entre eux a été décrit dans des familles isolées.

Le sous-type SPG4, le plus fréquent, de transmission autosomique dominante, correspond à la mutation du gène SPAST codant pour la spastine. Il représente environ 60% des cas autosomiques dominants, 15% des cas sporadiques et 30% tous modes de transmission confondus (13). Les formes dites complexes semblent rares. En effet, l'étude d'une cohorte de 196 patients, montrait une ataxie et une neuropathie périphérique dans 5 à 10% des cas ; une atteinte cognitive, extrapyramidale, une dysarthrie et une dysphagie dans moins de 5% des cas. L'âge moyen d'apparition était d'environ 31,7 ans, mais des cas d'apparition très tardive, à plus de 70 ans étaient observés (5).

Le sous-type SPG3A est le second plus fréquent dans les formes autosomiques dominantes. Il est associé aux mutations du gène ATL1 et constitue environ 5 -10% des cas de MSL autosomique dominante (6). Une neuropathie périphérique axonale motrice était observée jusqu'à 25% des cas. L'âge moyen d'apparition était de 5,6 ans. Son implication dans les formes tardives semble donc peu probable.

Le 3<sup>e</sup> sous-type le plus fréquent est la mutation de SPG31 codant pour la protéine REEP-1. Dans une étude, le tableau classique était accompagné dans plus de 50% des cas d'une neuropathie axonale. L'âge d'apparition se situait entre la 1<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> décennie. Des biopsies musculaires ont révélé chez plusieurs patients un déficit COX au niveau des fibres, suggérant une dysfonction mitochondriale (14).

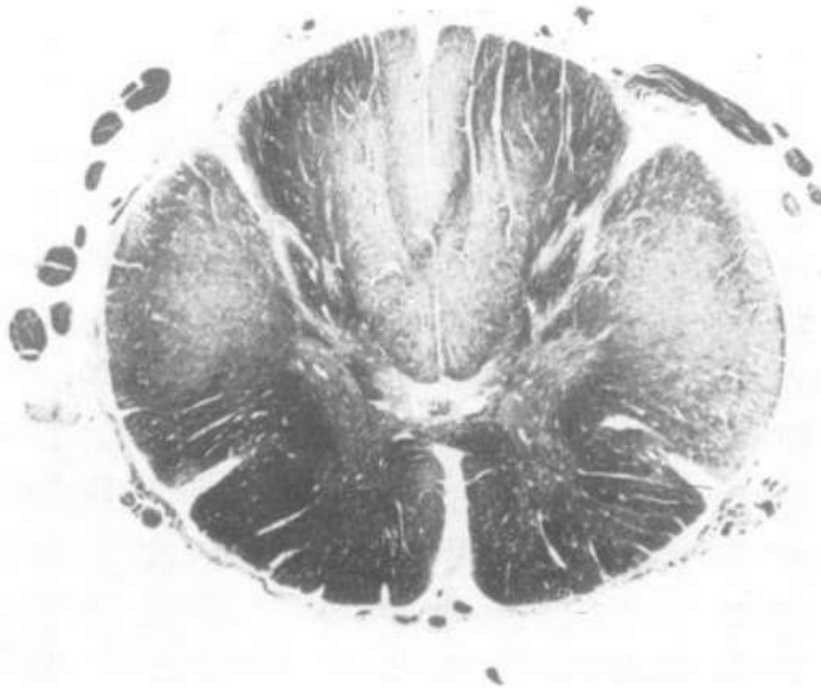
Dans les formes autosomiques récessives, le sous-type le plus fréquent est le SPG11, codant la spatascine, représentant 8% des MSL, tous modes de transmission confondus, avec une prévalence augmentée dans les populations à haut degré de consanguinité. L'âge d'apparition est entre 4 ans et 36 ans. Dans la majorité des cas, la MSL se présente sous la forme de troubles cognitifs ou d'apprentissage, avec apparition secondaire d'une paraplégie spastique. Plus de 50% des patients développent une dysarthrie, une ataxie, une neuropathie axonale, des symptômes urinaires. Une extension aux membres supérieurs est fréquente, de même qu'un syndrome extrapyramidal répondant à la L-dopa, une dystonie, une épilepsie, des troubles visuels secondaires à une atrophie du nerf optique (15).

Les données sur le pronostic sont rares, sauf pour la forme SPG11 qui est associée à une sévérité plus importante (5).

Les autres sous-types souvent retrouvés dans les transmissions autosomiques récessives, sont le SPG15 et SPG7.

### c. Anatomopathologie

La MSL résulte d'une dégénérescence ou d'un développement anormal de l'extrémité distale des axones les plus longs du faisceau cortico-spinal, ou motoneurone primaire. (12).



*Figure 1© Coupe transversale de moelle niveau T1 : pâleur de myéline des voies cortico-spinales latérales et du faisceau gracile.(16)*

Des études post-mortem chez des patients atteints de MSL ont mis en évidence une dégénérescence axonale dans les faisceaux cortico-spinaux latéraux, plus sévère en sa partie distale. L'atteinte longueur-dépendante a été également souligné par Schady et al., dans la fin des années 1990, en notant une altération significative des réponses évoquées aux membres inférieurs lors de la stimulation magnétique transcrânienne(17). Parallèlement, une dégénérescence axonale dans les fibres du faisceau gracilis a été observée. Cette dégénérescence peut être suffisante pour causer une atrophie modérée à sévère en regard de la moelle cervicale et thoracique (16).

Dans certaines études, la dégénérescence du faisceau corticospinal s'étendait dans l'encéphale. Kuru et al. ont décrit les atteintes chez un sujet ayant une MSL autosomique récessive et présentant un corps calleux aminci. L'étude anatomopathologique mettait en évidence une neurodégénérescence de la voie corticospinale, du thalamus, de la substance blanche cérébrale, de la substance noire, de la corne antérieure et de la colonne postérieure de la moelle. Il était également noté la présence diffuse de granules éosinophiles et de lipofuscine (résidus non digérables de vacuoles autophagiques, témoins d'un vieillissement ou d'une dégradation), ainsi que d'une gliose sévère dans les substances blanches et noires (18).

La MSL pure ne diminuant pas l'espérance de vie, les autopsies peuvent révéler des anomalies liées à l'âge ou à des comorbidités âge-dépendantes. L'autopsie d'un patient SPG4/mutation spastine qui, en plus de sa paraplégie spastique, avait une démence, une bradykinésie faciale et des tremblements, a révélé une dégénérescence du faisceau corticospinal maximale en moelle thoracique et lombaire,

associée à une « pâleur de myéline » (remyélinisation insuffisante). S'y ajoutait une perte neuronale qui était prédominante dans l'hippocampe et le cortex entorhinal (interface entre le néocortex et l'hippocampe, rôle important dans la mémoire) (19). Là encore, la généralisation doit être prudente lorsqu'il s'agit d'une forme complexe dont les mécanismes physiopathologiques semblent moins stéréotypés que pour les formes pures.

La distribution prédominante de la dégénérescence axonale à l'extrémité distale du faisceaux cortico-spinaux et des fibres du faisceau gracieux a fait émerger deux concepts répandus. Le premier concept est que la MSL présente une vulnérabilité particulière aux axones moteurs et sensitifs les plus longs dans le système nerveux central. Le deuxième concept est que la MSL résulte principalement d'une axonopathie primaire du premier motoneurone.

Cependant, les études anatomopathologiques révèlent que les atteintes de la MSL s'étendent au-delà du motoneurone primaire, à la fois vers l'encéphale et vers le système nerveux périphérique. Par exemple, bien que considérés comme des formes pures de MSL, les SPG3A ont une neuropathie axonale sensitivo-motrice périphérique dans environ 17% des cas (20). Il peut exister une implication du motoneurone secondaire associé à l'amyotrophie qui est commune à de nombreux types génétiques de MSL, notamment dans les formes SPG11 qui s'apparentent à l'amyotrophie spinale (21). Des anomalies cellulaires de la corne antérieure (inclusions de hyaline, altération de la distribution mitochondriale, immunofixation des protéines du cytosquelette altérée) ont aussi été observées dans certaines études post-mortem de SPG4 (22).

Des anomalies de la myéline dans les MSL sont également retrouvées. Une démyélinisation des faisceaux peut être observée, mais se trouve plutôt associée à l'atteinte axonale et non considérée comme primaire.

Quelques anomalies de la MSL peuvent être développementales plus que neurodégénératives. Vassilopoulos et al. ont montré que le diamètre du canal spinal était plus petit chez les sujets avec MSL. Ceci suggère une perturbation dans le développement du canal médullaire, peut-être par une induction altérée du développement du cordon médullaire (23). L'amincissement du corps calleux est souvent considéré comme une anomalie du développement même si Franca et al ont montré un amincissement progressif du corps calleux dans une série d'IRM (24).

Il est nécessaire de rester prudent dans la généralisation des données issues de l'anatomopathologie des MSL car plusieurs études post-mortem ont été faites chez des MSL autosomiques récessives, sans caractérisation précise du gène responsable.

#### **d. Examens complémentaires**

##### **i. Imagerie**

L'IRM médullaire est normale ou objective une atrophie isolée de la moelle pour la majorité des sous-types de SPG.(25) Un hypersignal T2\* médullaire doit faire suspecter un diagnostic différentiel.



Un complément par une IRM cérébrale peut aider à différencier des sous-types de SPG, via quelques modifications plus spécifiques, préférentiellement dans les formes autosomiques récessives.

La première est l'atrophie cérébelleuse prédominant sur le vermis, observée dans 39 à 95% des mutations SPG7, mais pouvant être présente dans d'autres formes de MSL (26). Le noyau dentelé, hypointense au T2\* en l'absence d'atteinte, apparaît iso-intense voire hyperintense en comparaison à la substance blanche pontique, dans 86% des cas, dans une étude de 42 patients porteurs de la mutation SPG7, et semble être encore plus spécifique que l'atteinte vermienne.

L'atrophie du corps calleux et les hypersignaux T2 de la substance blanche péri-ventriculaire sont observés dans quasiment tous les cas de SPG11 et SPG15, ainsi que dans d'autres formes plus rares de MSL (15). Le signe des "oreilles de lynx" correspond à un hyposignal T1 et hypersignal T2 des portions antérieures (forceps mineur) du corps calleux, décrit pour la première fois dans les formes SPG11 en 2009 (27), puis dans les formes SPG11 et un cas dans la forme SPG5 en 2015 (28). En 2019, une analyse portant sur 34 patients met en évidence un lien entre ce signe et les formes SPG11 et SPG15, avec une sensibilité calculée entre 78,8 et 97 et une spécificité entre 90, 9 et 100% dans une analyse de 34 patients (29). Un avis d'expert en neuroradiologie paraît indispensable pour une interprétation prudente afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel, tel que la leucodystrophie (4).

## ii. Electrophysiologie

Une étude portant sur l'électromyographie et les conductions nerveuses motrices et sensitives sur une cohorte de 49 patients italiens atteints de MSL, majoritairement de forme SPG4 et SPG11, a mis en évidence les résultats suivants. Des potentiels évoqués moteurs ont été réalisés chez 32 patients. Les temps de conduction motrice centrale étaient allongés voire absents aux membres inférieurs chez 31 d'entre eux. Le 32<sup>e</sup> avait une mutation SPG4/SPAST responsable d'une atteinte clinique très modérée. Les temps de conduction motrice centrale aux membres supérieurs étaient anormaux chez 14 patients sur les 31 ayant des atteintes aux membres inférieurs. Des potentiels évoqués somesthésiques ont également été réalisés chez 44 patients avec des résultats anormaux aux membres inférieurs chez 30 d'entre eux dont 21 présentaient également une atteinte aux membres supérieurs (formes majoritaires SPG5, SPG7 et SPG15, SPG4).

Une neuropathie distale axonale motrice a été mise en évidence chez 23 patients sur les 49, avec une majorité de forme SPG7, SPG11, SPG15, et certains SPG3A, SPG4 et SPG5 (soit une nette prédominance de formes autosomiques récessives) (28).

Ces anomalies ne semblent pas spécifiques d'un sous-type particulier, sauf en ce qui concerne les mononeuropathies focales, notamment dans les membres supérieurs, dans les formes rares SPG31. En effet, une série de huit cas semblait pointer une prédisposition aux neuropathies par compression dans ces sous-types (30).

Enfin, l'ENMG peut être utilisé pour bilan de la spasticité par mesure du réflexe H, qui est l'équivalent électrophysiologique du réflexe ostéotendineux. Une stimulation électrique périphérique est réalisée pour excitation des afférences proprioceptives de type Ia qui gagnent la moelle par la corne postérieure, et provoque une excitation réflexe monosynaptique du motoneurone dans la corne antérieure. La réponse « H » est étudiée en fonction de la réponse motrice « M ». L'augmentation du rapport traduit une hyperexcitabilité myotatique et ainsi une spasticité (31).

En pratique, cette analyse ne semble pas nécessaire, un examen clinique bien conduit pouvant être suffisant.

### iii. Recherches génétiques

L'identification des mutations génétiques pathogènes est nécessaire au diagnostic moléculaire de la MSL. Différentes approches peuvent être faites, dont les séquençages de panels de gènes haut débit ou « nouvelle génération » qui sont maintenant moins coûteux et largement disponibles. Ces panels sont fréquemment utilisés pour le screening des exons d'un nombre important de gènes associés à la MSL, mais ont leur limite. En effet, ils ne vont pas identifier les variants du nombre de copie, les mutations dans les promoteurs, et les répétitions aberrantes de triplets (32). Cette limitation technique est un problème, notamment pour les mutations concernant la spastine, où les délétions d'exons sont relativement fréquentes. Des amplifications géniques sont recommandées pour ce gène si le séquençage s'avère normal (33). Certains laboratoires utilisent encore des méthodes de séquençage de 1<sup>e</sup> génération avec un ciblage limité de gènes pour l'analyse initiale, puis de nouvelle génération si les résultats sont non concluants.

D'autres groupes de pathologies monogéniques peuvent se manifester par une spasticité des membres inférieurs lentement progressive, sans anomalie paraclinique de la moelle épinière, et non classées dans les SPG. Ce sont, entre autres, les ataxies spinocérébelleuses, les ataxies autosomiques récessives, les ataxies spastiques, les leucodystrophies démyélinisantes et hypomyélinisantes, et autres rares atteintes métaboliques et neurodégénératives. Certaines de ces atteintes, telles que les ataxies spinocérébelleuses de type 1 et type 3, et ataxie de Friedreich, sont des répétitions de triplets, non recherchées dans les séquençages haut débit nouvelle génération.

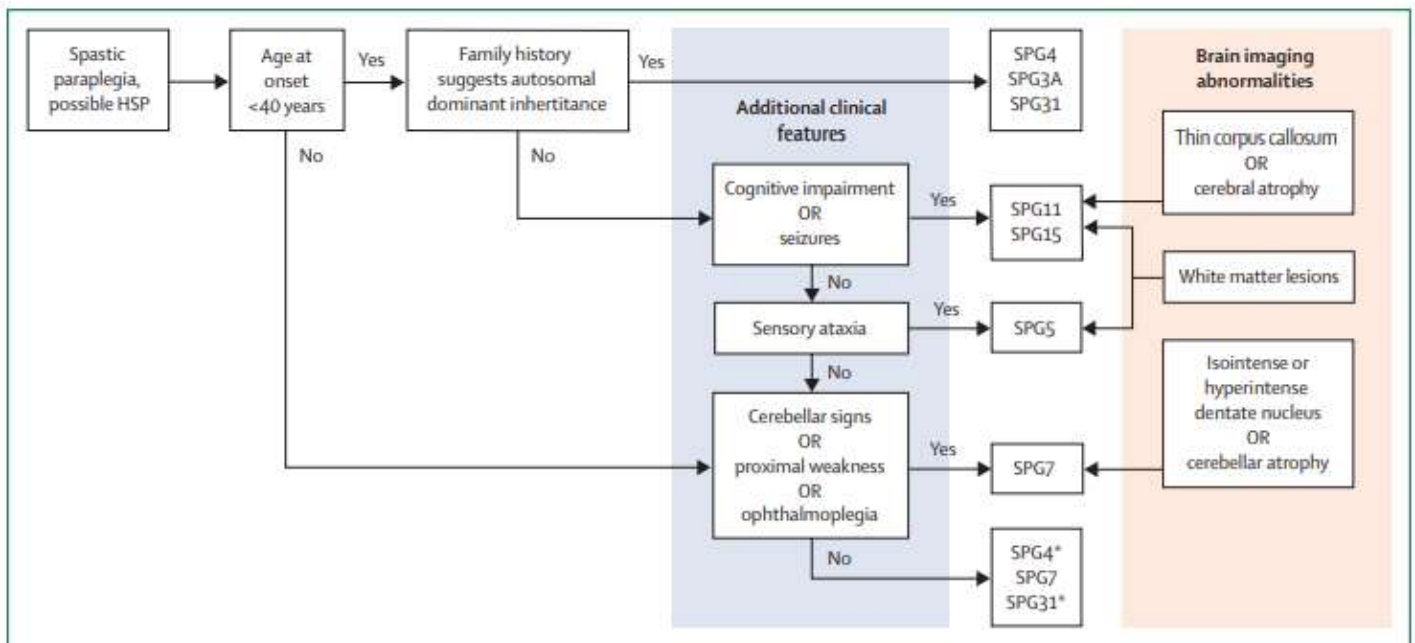


Figure 2 Algorithme diagnostique pour les MSL communes (HSP : hereditary spastic paraplegia ; \*mutation de novo ou absence d'antécédent familial suffisant) (4)

Ci-dessus un algorithme diagnostique proposé par Shribman et al., non consensuel, permettant une orientation plus aisée lors de l'enquête médicale.

Malgré la précision de techniques de séquençage nouvelle-génération sur des panels de gènes SPG, le diagnostic génétique n'est pas identifié dans environ 50% des suspicions de MSL, avec ou sans histoire familiale (34).

#### e. Prise en charge de la MSL

##### i. Thérapies « ciblées »

Des thérapies « ciblées » géniques sont en cours d'étude, et représentent un premier pas vers un traitement étiologique.

Pour la forme SPG4, le gène SPAST encode la spastine, un apparenté aux ATPases. La spastine est une protéine intervenant dans la régulation de la dynamique du microtubule. Pour rappel, le microtubule permet l'acheminement d'informations d'une extrémité à l'autre du motoneurone.

La spastine a également un rôle dans la régulation de la croissance axonale et synaptique et la ramification des neurites. La spastine contrôlerait donc certains processus microtubule-dépendants incluant le transport axonal, la cytogénèse, la formation du réticulum endoplasmique.

Des traitements visant la modulation du stress du réticulum endoplasmique, tels que la phénazine (base de colorant), le bleu de méthylène, la N-acétyl-cystéine, la guanabenz (agoniste alpha-2) et le salubrinal (inhibiteur sélectif de la eIF2 $\alpha$  phosphatase), semblent améliorer les capacités locomotrices chez les drosophiles et le poisson-zèbre (35). Cependant, ces recherches n'ont pas encore pu être réalisées sur des modèles animaux, et encore moins humains.

Des concentrations diminuées en spastine, dans les modèles in vitro, sont associées à une baisse du nombre de microtubules actifs et l'augmentation des microtubules stables acétylés. Le rôle de la

spastine sur la stabilité des microtubules a également été étudié chez la drosophile et dans les neurones dérivés des cellules humaines olfactives et pluripotentes. Ce travail a mis en évidence que les traitements déstabilisant les microtubules, incluant la vinblastine, permettaient de pallier la fonction de la spastine (36). De plus, l'utilisation de la vinblastine empêcherait la dégénérescence axonale focale associée à une altération du transport axonal, dans les neurones corticaux chez les souris chez lesquelles la spastine était inactivée (37).

Les SPG4 ont une diminution globale de tous les isoformes, mais une surexpression seule d'un isoforme du gène pourrait suffire à suppléer la perte de fonction de la spastine (38). De même, des études venant confirmer ces hypothèses sont en attente.

La forme SPG5 semble être la forme la plus facilement « traitable ». Cette forme autosomique récessive découle de mutations dans le gène CYP7B1 encodant l'oxystérol-7 $\alpha$ -hydroxylase, qui est impliqué dans la dégradation du cholestérol dans les acides biliaires primaires et conduit à l'accumulation d'oxystérol neurotoxique. Cette anomalie peut être détectée par une augmentation de 25- et 27-hydroxycholestérol dans le plasma et le liquide céphalorachidien. Les traitements hypolipémifiants, tels que les statines, diminuent les concentrations plasmatiques de 27-hydroxycholestérol (39). Les patients SPG5 seraient également porteurs d'anomalies des acides biliaires, potentiellement correctibles par l'adjonction d'acide chénodésoxycholique au traitement par statines (40,41). Des études sur le long terme devront être entreprises pour évaluer l'efficacité clinique de ces stratégies.

Dans le cas des sous-types SPG3A et SPG31, l'ATL1 encode l'ATLASTIN-1 localisée sur le réticulum endoplasmique. De nombreuses protéines, dont l'altération entraîne une MSL, se localisent sur le réticulum endoplasmique tubulaire et interagissent pour aider à créer et réguler le réseau, avec entre autres la M1 SPASTIN, l'ATLASTIN-1, REEP-1. Les mutations des gènes encodant ces protéines peuvent altérer la morphologie du réticulum. Les traitements déstabilisant les microtubules (vinblastine, taxol) sembleraient aider à la croissance axonale dans les neurones dérivés des cellules pluripotentes humaines mutées (42).

En ce qui concerne le sous-type SPG7, la protéine produite est la parapléguine, une métalloprotéase dans la membrane mitochondriale interne. Un défaut de phosphorylation oxydative intra-musculaire a été démontré chez des souris mutées, qui présentaient une dégénérescence axonale. Un lien entre le transport axonal et la fonction mitochondriale a été souligné (43).

Les sous-types SPG11 et SPG15 présentent une similitude clinique, reflet d'un mécanisme pathogénique commun. Les deux encodent les protéines spatacsine et spastizine, et affectent les processus d'autophagie cellulaire, particulièrement dans la reformation des lysosomes. La perte de fonction de la spatacsine semble produire une déplétion de lysosome via une clairance lipidique inadaptée. La perte de fonction de la spastizine affecte les processus impliqués entre endocytose et

autophagie. Des études ont testé les inhibiteurs de GSK3beta (tidéglusib) qui diminueraient le taux de mortalité cellulaire (44).

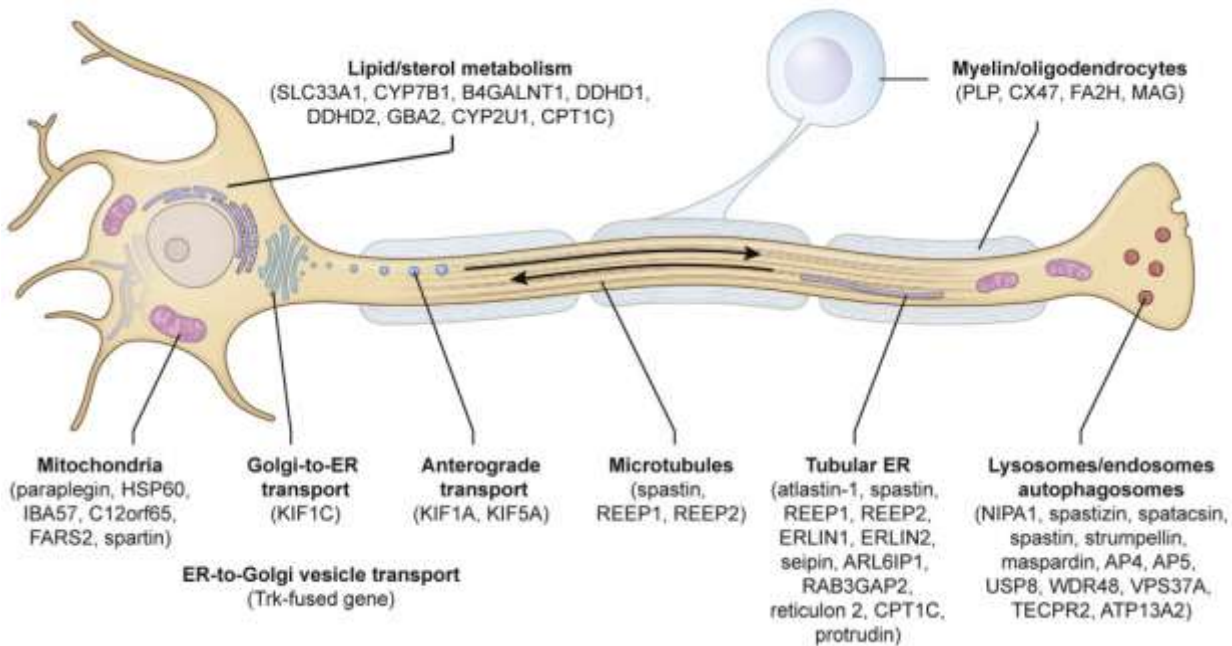


Figure 3 Représentation schématique d'un motoneurone primaire et localisation des protéines issues des gènes SPG. ER : réticulum endoplasmique. Schéma proposé par Blackstone et al. © (12)

Malgré ces recherches encourageantes, la prise en charge de la MSL est encore, à l'heure actuelle, uniquement symptomatique. Elle cible la lutte contre la parésie, la spasticité et ses conséquences, les douleurs, entre autres pour maintenir l'autonomie et la qualité de vie liée à la santé. L'importance de la prise en charge multidisciplinaire a été soulignée dans une étude en 2017, où l'association d'une information clinique détaillée et de thérapies combinées (traitement oral, toxine botulinique et kinésithérapie) avait permis une amélioration de la démarche des patients et une diminution des chutes (45).

## ii. Prise en charge de la spasticité

### • Traitement local

Les injections de toxines botuliniques ont un intérêt lorsqu'il existe une spasticité focale permettant de cibler quelques muscles. Elles peuvent également être réalisées dans le détrusor lorsque la MSL se manifeste par une hyperactivité détrusorienne d'origine centrale.

L'alcoolisation ou phénolisation des troncs nerveux commandant plusieurs muscles peut être une alternative aux injections de toxine botulinique, dès lors que plusieurs muscles affectés sont commandés par le même tronc nerveux. Cette action lèse le nerf de manière plus ou moins définitive, et n'est donc pas utilisée en pratique en première intention.

Des interventions chirurgicales neuro-orthopédiques peuvent être également proposées après concertation pluridisciplinaire incluant généralement les médecins de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR), les chirurgiens, les neurologues. Le traitement de l'équin est la plus fréquente des corrections chirurgicales dans cette pathologie. Les interventions les plus couramment proposées sont les neurotomies sélectives, les allongements tendineux, et les arthrodèses.

La neurotomie sélective périphérique, qui consiste en la résection du nerf moteur commandant le ou les muscles les plus spastiques, a été introduite au début du XIX<sup>e</sup> siècle. Elle est réalisée sous microscope opératoire et stimulation électrique bipolaire de façon à différencier les fascicules sensitifs, à conserver, des fascicules moteurs, à sectionner. Les effets indésirables portent alors sur des troubles sensitifs dus à une atteinte des fibres sensitives. Le nerf le plus couramment ciblé dans la MSL est le nerf tibial, qui commande les muscles responsables de l'attitude du pied en varus équin. Dans des cas extrêmes, des radicotomies postérieures, dréztomies et myélotomies pouvaient être proposées afin de supprimer les afférences du réflexe monosynaptique, mais des conséquences significatives sur la sensibilité et les fonctions sphinctériennes ont limité leur indication, et ce malgré l'évolution des techniques chirurgicales.

L'allongement tendineux, notamment du tendon du triceps sural pour faciliter la flexion dorsale de pied, peut s'avérer nécessaire pour la marche et les transferts, lorsqu'il existe une rétraction myotendineuse gênante.

Enfin, une arthrodèse de cheville en position fonctionnelle peut être proposée mais doit souvent être précédée d'une suppression de la spasticité afin d'éviter des zones de contrainte pouvant endommager le montage.

- Traitement systémique

Les anti-spastiques oraux, BACLOFÈNE, DANTROLENE ou TIZANIDINE (ATU), sont fréquemment proposés mais avec un bénéfice fonctionnel souvent peu significatif. Ils nécessitent souvent des doses importantes responsables d'effets indésirables non négligeables.

Les anti-épileptiques, tels que la GABAPENTINE, ont été utilisés pour la spasticité dans la sclérose en plaques et chez les blessés médullaires, sans réel gain clinique. Les mêmes conclusions semblent découler d'une étude en double-aveugle, cross-over, sur une petite cohorte de MSL de forme SPG4, ne montrant pas de différence significative entre la GABAPENTINE et le placebo (46). Ils sont actuellement proposés en cas de douleurs neuropathiques, invalidantes. Des benzodiazépines, telles que le DIAZEPAM ou CLONAZEPAM, ont des vertus myorelaxantes mais peu efficaces sur la spasticité. Elles peuvent avoir un effet partiel sur les spasmes nocturnes. Elles sont plus souvent utilisées comme antalgique dans les douleurs neuropathiques.

L'utilisation de la stimulation spinale transcutanée directe a également montré un effet positif sur la spasticité, notamment dans une étude cross-over italienne comportant 11 patients ayant une MSL, mais sans effet sur la marche (47).

Les hypothèses au sujet de l'effet sur la spasticité reposent sur une conduction antidromique (augmentation de l'inhibition présynaptique des fibres afférentes à la moelle), ou orthodromique (stimulation des afférences cérébelleuses, augmentation de l'action facilitatrice du cervelet sur le tonus).

Un essai clinique sur l'intérêt de la fampridine (4-aminopyridine) dans une cohorte mixte de douze patients atteints de MSL (SPG4, SPG7, SPG11) sur deux semaines a été mené en 2015, et suggérait une amélioration subjective qualitative significative de la marche, de la montée et descente des escaliers, sur les tests Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)(48), and the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)(49), respectivement de 21% et 31%, sans modification significative du Timed-25-Foot Walk Test(50) (51). La fampridine cible directement le système nerveux en améliorant la conduction du potentiel d'action dans les axones démyélinisés par blocage des canaux potassiques voltage-dépendants (51). Cet effet est utilisé dans les scléroses en plaques et chez certains blessés médullaires. Cependant, l'étude ne comportant pas de groupe témoin, il reste difficile de conclure. Elle n'a d'autorisation de mise sur le marché en France que pour le traitement de la sclérose en plaques.

Lorsque la spasticité est plus sévère et diffuse aux membres inférieurs, le BACLOFENE en infusion intrathécale peut être proposé.

### iii. Troubles vésico-sphinctériens

L'attention majeure étant portée sur la gestion de la spasticité, de la douleur et de la démarche, d'autres symptômes peuvent être occultés, tels que les symptômes urinaires. Compte tenu des risques de complications et de l'altération de la qualité de vie associés aux troubles vésico-sphinctériens, ces derniers doivent être évalués par des échelles validées, un bilan urodynamique si nécessaire, puis traités en fonction des tableaux cliniques. Dans la majeure partie des cas, il existe une hyperactivité vésicale d'origine centrale. Elle peut être initialement traitée par des anticholinergiques per os, associés à des sondages intermittents si les mictions ne sont pas complètes. En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication, des injections intra-détrusoriennes de toxine botulique pourront être proposées. Dans une étude allemande de 71 patients, incluant 34 patients ayant une forme SPG4, 75% des patients présentaient un ou plusieurs symptômes urinaires (nycturie et urgenturie). L'incontinence était plus importante chez les femmes et les porteurs de mutation de la spastine. Plus d'un tiers des patients n'avait pas reçu de traitement pour leurs symptômes urinaires (52).

#### iv. La prise en charge fonctionnelle

La prise en charge fonctionnelle a une place déterminante dans le traitement au long cours des MSL. Une prise en charge en kinésithérapie, fréquente et régulière est nécessaire pour la lutte contre les effets néfastes de la spasticité que sont les douleurs, les rétractions myotendineuses, et les déformations. Le renforcement musculaire et l'activité physique adaptée quotidienne doivent faire partie de la prise en charge. Des entraînements robotisés de la marche peuvent être proposés (bénéfice dans l'équilibre et la marche)(53).

Un programme peut être établi lors d'hospitalisations courtes, en hôpital de jour ou en ambulatoire.

L'objectif principal est le maintien de l'autonomie.

Un complément par balnéothérapie peut être intéressant sur les douleurs engendrées et l'hypertonie. L'utilisation d'orthèses type releveurs de pied et chaussures thérapeutiques sur mesure, peuvent être utiles, en parallèle d'un traitement de la spasticité.

La stimulation électrique fonctionnelle peut améliorer certains troubles de la marche. Dans une étude cross-over de onze patients ayant eu paraparésie spastique, dont 6 participants ayant une histoire familiale, une stimulation du nerf fibulaire commun bilatérale montrait une amélioration de l'extension d'orteil et de la dorsiflexion lors de la phase oscillante, et augmentait significativement la vitesse de marche (54).

Cette prise en charge doit être complétée par un programme d'auto-rééducation à domicile.

Un suivi d'équipe MPR semble indispensable pour cette pathologie neurodégénérative lentement progressive, nécessitant des réadaptations en fonction du stade d'évolution. La réadaptation, passant parfois par des réaménagements du domicile et aides techniques (de la canne au fauteuil roulant électrique), est évaluée par l'équipe de rééducation, avec notamment les ergothérapeutes. Quand les limitations fonctionnelles le justifient, des prestations médico-sociales peuvent être sollicitées pour favoriser l'autonomie, aider au maintien au domicile, faciliter la participation sociale.

#### v. L'éducation thérapeutique du patient

L'implication et l'observance du patient sont primordiales dans la MSL. En effet, le maintien d'auto-exercices d'étirement, d'activités physiques adaptées et de suivi peuvent permettre de retarder les conséquences de la maladie et permettre un meilleur vécu du patient. Le patient doit connaître sa maladie et son histoire naturelle.

## **2) Place de la pompe à baclofène dans la prise en charge**

### **a. Définition de la spasticité**

La spasticité est une conséquence de la lésion du système pyramidal. Elle peut être définie comme une hyperexcitabilité du réflexe myotatique responsable d'une exagération du réflexe d'étirement liée



à la vitesse (55). Les récepteurs en sont les terminaisons primaires et secondaires des fuseaux neuromusculaires, sensibles à la composante tonique (intensité) de l'étirement (fibres du groupe II) ou phasique (vitesse) de l'étirement (fibres Ia). Cette hyperexcitabilité est classiquement considérée comme secondaire à la perte de l'influence inhibitrice des centres encéphaliques, comme le suggèrent les travaux de Sherrington chez l'animal décérébré, en 1913 (56). La spasticité peut s'accompagner, dans les syndromes pyramidaux, d'un clonus, qui correspond à une exagération du réflexe d'étirement. Il est toujours associé à une hyperréflexie tendineuse et peut-être épuisable ou inépuisable. Contrairement à l'hyperréflexie tendineuse qui n'a pas de retentissement fonctionnel, le clonus peut perturber la station debout ou la marche.

Enfin, il peut se surajouter des spasmes spontanés ou provoqués. Ils sont secondaires à une « libération » de réflexes polysynaptiques. Ils se manifestent cliniquement par des mouvements phasiques en triple flexion ou extension et peuvent être très gênants. Les transferts ou la station assise au fauteuil peuvent devenir difficiles. Les spasmes pouvant être très douloureux, peuvent être à l'origine de réveils nocturnes fréquents (57).

## **b. Caractéristiques et indication du baclofène**

Le baclofène est un agoniste spécifique des récepteurs GABA-B (58), responsable de l'inhibition pré-synaptique des afférences médullaires de la corne postérieure. Cette action permet une diminution de la spasticité. Lorsque cette dernière est diffuse, un traitement par baclofène per os peut être proposé. Cependant, lorsque la spasticité est trop sévère, le traitement inefficace à dose maximale ou mal toléré, une infusion intrathécale peut être proposée. Les premiers essais d'injection directe dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire, à proximité des récepteurs médullaires, ont été réalisés en 1984 (59). Actuellement, l'injection intrathécale chronique de baclofène est réservée à la spasticité diffuse aux membres inférieurs. Elle peut également avoir un effet sur les phénomènes de clonus et sur les spasmes.

## **c. Description de la prise en charge neuro-chirurgicale (60)**

### **i. Prise en charge pré-opératoire**

La première étape de la prise en charge pré-opératoire est l'examen clinique sous-tendu par un test au baclofène intrathécal en perfusion continue ou en bolus. La perfusion continue se fait via une seringue électrique reliée à un site implantable ou à un cathéter dont l'extrémité est en regard du cône terminal. La dose initiale se situe habituellement entre 50 et 100 µg/24 heures, et peut être augmentée progressivement. Les injections intrathécales en bolus peuvent être réalisées par ponction lombaire directe le jour-même (bolus à espacer de 48-72h), par site implantable, ou par cathéter et filtre antibactérien, pour lesquels il faut attendre 48h avant utilisation. Les posologies concernant l'adulte sont classiquement pour le premier bolus de 50 µg et en l'absence de réponse clinique de 75, 100 voire 125, 150 µg (ampoules de baclofène 1 ml, concentration 0,05 mg/ml). L'administration doit être

lente, environ minute, suivie d'un rinçage de la chambre ou du cathéter (1 à 2 ml). En fin de programme, le cathéter est systématiquement envoyé en analyse bactériologique.

L'effet initial du bolus débute 2 heures après l'injection, la réponse est maximale à la 4ème heure, et peut se prolonger au-delà de 12 heures. Une surveillance hémodynamique et respiratoire est nécessaire. C'est à ce stade que l'examen clinique est mené. Le test est considéré positif s'il existe une diminution significative de la spasticité, des spasmes et des réflexes ostéo-tendineux. Le bénéfice (i.e. diminution de douleurs, amélioration de la marche) doit être évalué pour chaque patient en fonction d'objectifs partagés entre le patient et l'équipe soignante et mis en balance avec les effets secondaires éventuels (i.e. troubles vésico-sphinctériens, perte de tonus ou de force nécessaires aux transferts, à la marche...). Les effets indésirables et complications possibles sont : le surdosage en baclofène, la rétention urinaire, les céphalées sur syndrome post-ponction lombaire, la méningite bactérienne, les épisodes de radiculalgie liées au positionnement du cathéter, le déplacement voire l'expulsion du cathéter.

## ii. Implantation

La chirurgie d'implantation de la pompe dure environ une à deux heures, selon les techniques chirurgicales employées, sous anesthésie générale. L'implantation se fait en sous-cutané dans la région abdominale, à distance du gril costal pour éviter des gênes fonctionnelles.

La pompe est connectée au cathéter inséré par une ponction lombaire en sous-arachnoïdien. Son extrémité est souvent positionnée en médio-thoracique ou thoracique bas. Le volume initial de remplissage est en fonction du volume de la pompe, à une concentration de 500 µg / ml, la programmation s'effectuant sur un mode continu simple. La dose quotidienne programmée est, en règle générale, égale à la dose pour laquelle le test est positif. Néanmoins, les recommandations tiennent compte de la durée de la réponse thérapeutique : inférieure à 12 heures, la posologie par 24 heures est égale au double de celle du bolus ; si l'effet s'est prolongé au-delà de 12 heures, la posologie est égale à la dose-test.

## iii. Prise en charge post-opératoire

Le suivi post-opératoire, outre la surveillance clinique locale et générale, nécessite un contrôle radiologique de la pompe et du cathéter, et des télémétries régulières.

Le patient est alité 7 à 10 jours, le temps de la cicatrisation cutanée superficielle afin d'éviter les contraintes et une désunion. Un contrôle radiographique, voire scanographique dit de « déroulé de cathéter » doit être réalisé pour s'assurer du bon positionnement du matériel en post-opératoire.

Par la suite, la posologie quotidienne est augmentée progressivement par paliers de 10 à 20 % sous surveillance clinique étroite le premier mois et jusqu'au deux premières années. Les doses sont

variables selon les individus et l'étiologie. Le mode d'administration peut être modifié en fonction des résultats cliniques et fonctionnels. Le suivi doit être rigoureux pour l'adaptation de la dose journalière, du mode de programmation, le dépistage de dysfonctionnement. Le remplissage suivant doit être systématiquement programmé. La fréquence des remplissages est fonction du débit, de la concentration utilisée mais ne devrait pas excéder un intervalle de plus de 3 mois compte tenu de l'instabilité chimique du produit. Le matériel nécessaire pour le remplissage est une tubulure avec clamp, des seringues (20 ml), une aiguille de Huber calibre 22G, un filtre antibactérien, un gabarit si nécessaire. Les différentes étapes sont : la télémétrie d'interrogation et de nouvelle programmation, le repérage du septum central ; la vidange complète du réservoir par aspiration avec vérification du volume résiduel dans des conditions d'asepsie rigoureuse ; le remplissage lent ; la télémétrie de reprogrammation.

Les effets secondaires du baclofène intra-thécal sont généralement temporaires et peuvent être gérés par le réglage des doses. Les plus fréquents sont l'hypotonie, la somnolence, nausées/vomissements, constipation, rétention urinaire céphalées, syndrome vertigineux. La qualité des érections et la possibilité d'éjaculations peuvent être altérées. Le surdosage en baclofène, le plus souvent réversible, annoncé par un tableau d'hypotonie axiale ascendante, majorée par des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma impose l'arrêt de la pompe, la vidange du cathéter complétés de ponctions lombaires soustractives, et peut nécessiter une prise en charge en réanimation compte tenu du risque de dépression respiratoire.

Le syndrome de sevrage doit être connu et recherché lors des symptômes suivants : réapparition ou majoration d'une spasticité, prurit, baisse de la pression artérielle, syndrome vertigineux, paresthésies. Ces symptômes peuvent s'accompagner d'un syndrome fébrile, une confusion, et rarement défaillance multiple d'organes pouvant aller jusqu'au décès (61). Le sevrage brutal en baclofène constitue la complication la plus grave pouvant aboutir au décès. Suspecté devant une recrudescence de la spasticité souvent associée à des manifestations prurigineuses, le tableau clinique, en l'absence de reprise du traitement, se complique d'hyperthermie, de rhabdomyolyse et d'un retentissement métabolique majeur.

Il existe, rarement, des complications sur matériel tels que des migrations de cathéter ou de la pompe, nécrose cutanée ; fuite, obstruction, déconnexion, couture du cathéter.

Les complications liées à l'intervention sont dominées par les céphalées post-PL, les collections liquidiennes, la nécrose cutanée, l'hématome de paroi, l'infection du site d'implant et la méningite bactérienne. Les incidents techniques concernent essentiellement le cathéter : déconnexion, plicature, obstruction, fracture, perforation, déplacement. Les dysfonctionnements de pompe sont rares. Ces différentes complications sont suspectées en cas de recrudescence de la spasticité, malgré des posologies croissantes de baclofène. Les contrôles radiologiques du cathéter et télémétriques de la pompe sont nécessaires au diagnostic. L'impossibilité de repérage du septum central lors d'un remplissage évoque un retournement in situ de la pompe (Twiddler Syndrom).

La pompe peut tomber en panne entraînant un surdosage ou sous-dosage de baclofène intrathécal. Elle a cependant une autonomie de 7 ans, et une alarme de sécurité avant que le réservoir ne soit complètement vide.

Toutes étiologies confondues, la méta-analyse de Sampson regroupant 17 publications incluant des patients atteints de sclérose en plaques, traumatisme crânien ou médullaire, paralysie cérébrale, encéphalopathie post-anoxique, confirme ces résultats : facilitation du nursing et des soins d'hygiène (92 %), de l'installation en fauteuil (86 %), des déplacements en fauteuil roulant (72 %), des performances de marche chez les patients déambulants (40 %). 11 % des sujets ont récupéré une marche avec aide et moins de 10 % ont observé une dégradation de leur capacité de déplacement (62).

La pompe à baclofène intrathécale est une thérapeutique non consensuelle dans la MSL. Elle nécessite une chirurgie pouvant entraîner des complications infectieuses ou neurologiques en particulier. Elle peut être à l'origine de complications à cause du matériel ou à cause du baclofène en lui-même. Elle implique des contraintes liées au remplissage et donc au suivi régulier nécessitant rigueur dans le suivi et anticipation. Le rapport au corps peut changer du fait d'un corps étranger apparent.

Compte-tenu de l'absence de traitement curatif à l'heure actuelle, des conséquences fonctionnelles souvent sévères, le traitement par baclofène intrathécal pourrait être une option thérapeutique pour certains patients. Néanmoins ce traitement n'étant pas dénué de contraintes et de risques, nous avons voulu faire un état des connaissances actuelles sur le sujet. Dans ce but, une revue systématique de la littérature a été entreprise afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la pose de pompe à baclofène.

#### **d. Revue de la littérature sur la place de la pompe à baclofène dans la prise en charge de la MSL**

##### **i. Critères d'inclusion et stratégie de recherche**

Une revue de la littérature a été menée dans le but de répertorier les articles portant sur les poses de pompes à baclofène intrathécales chez les patients atteints de MSL, leurs indications et les résultats de la prise en charge.

Les critères d'inclusion de la recherche bibliographique étaient les patients atteints de MSL, quels que soient la mutation et le stade de la pathologie, qui ont bénéficié d'un test au baclofène intrathécal ou d'une pose de pompe à baclofène intrathécale. Les critères d'exclusion étaient les autres traitements symptomatiques de la spasticité. L'article devait comporter une évaluation clinique dans les suites de l'intervention.

Les mots-clés utilisés lors de cette recherche étaient "spastic paraplegia", "hereditary paraplegia", "inherited", « familial », « family », et « intrathecal baclofen ».

Les recherches ont été effectuées sur les moteurs de recherche suivants : PUBMED, GOOGLE SCHOLAR et COCHRANE. L'intitulé exact de la recherche était le suivant : ((spastic paraplegia, hereditary OR (spastic paraplegia[TW] (family OR familial OR hereditary OR inherited))) AND (intrathecal baclofen)).

## ii. Sélection d'études

Dans le moteur de recherche PUBMED, 23 résultats ont été trouvés. Neuf articles sur les 23 contenant les mots-clés présentaient un résumé en adéquation avec la recherche bibliographique. Deux articles ont été retirés car les auteurs ne citaient que la prise en charge par pompe à baclofène intrathécale, sans description de cas clinique. Onze articles n'ont pas été retenus car hors sujet : un du fait que le contenu était plus axé sur la biologie moléculaire de la MSL ; un du fait d'un travail ciblé sur le sommeil et les fonctions respiratoires ; huit articles parce qu'ils concernaient la spasticité en général ; et un parce qu'il portait sur les injections de toxine botulique intra-musculaire. Enfin, un dernier article entièrement en japonais n'a pas été sélectionné car non traduit.

Dans le moteur de recherche COCHRANE, un seul résultat est ressorti, article également présent sur PUBMED.

Sur GOOGLE SCHOLAR, plus de 1540 résultats ont été trouvés dont huit articles correspondants à la recherche. Cinq d'entre eux étaient sur PUBMED (dont un commun à PUBMED et au COCHRANE), et trois uniquement sur GOOGLE SCHOLAR.

Dans un des articles, apparaissaient deux références intéressantes des auteurs Ochs et Molteni, non retrouvés sur les différents moteurs de recherche

Au total, douze articles ont été sélectionnés pour cette revue de la littérature.



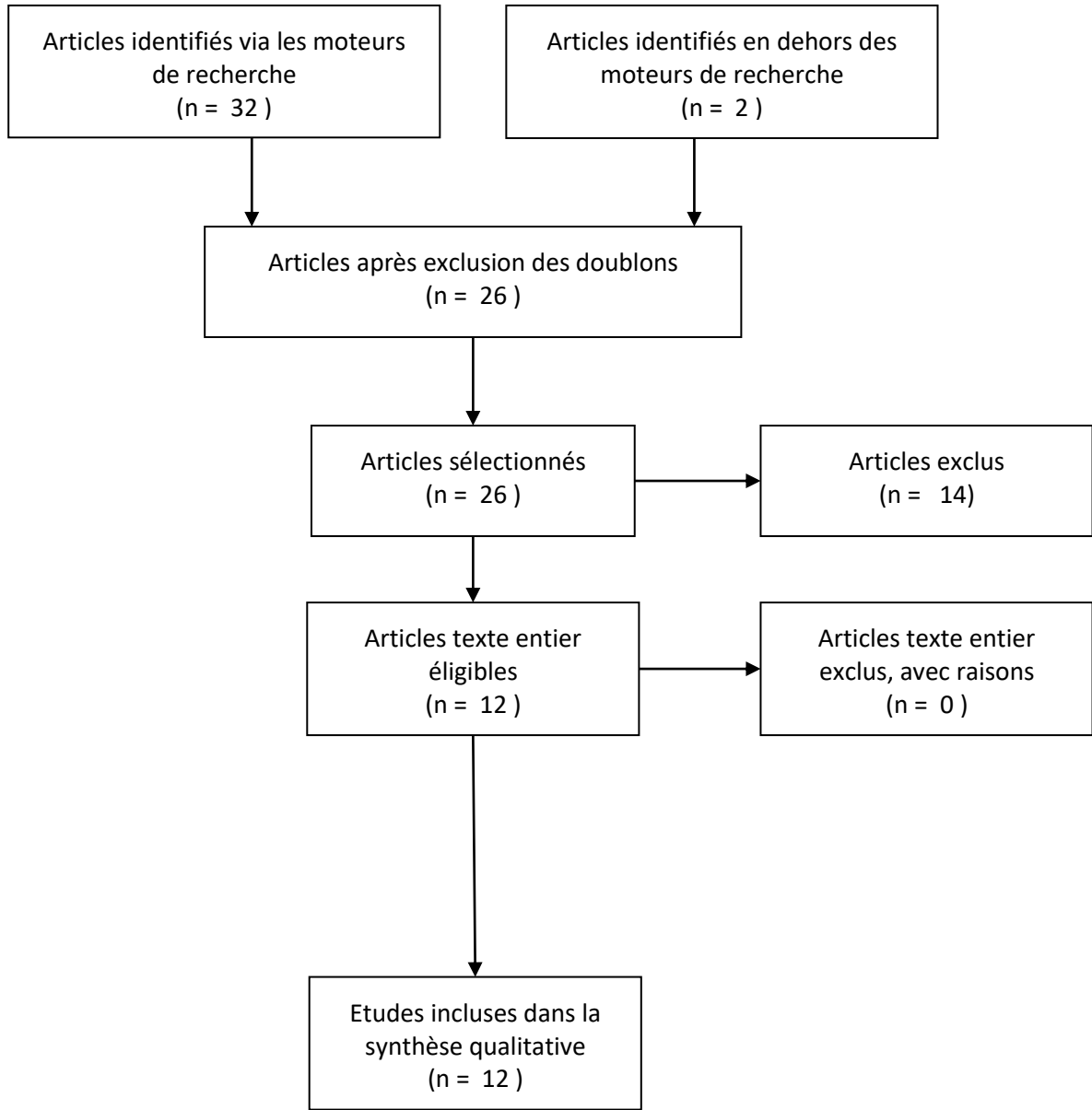
# PRISMA 2009 Flow Diagram

Identification

Screening

Eligibilité

Inclus



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Figure 4 Diagramme sélection d'études

### iii. Recueil des données et données recherchées

Après sélection des douze études, un recueil de données a été réalisé avec les items suivants : pays, nombre de patients, âge, sexe, forme de MSL (pure ou complexe), stade clinique, réalisation ou non d'un test au baclofène, nombre de patients implantés en fonction du test, type de pompe, posologie sur 24h, mode d'action (continu, continu complexe, bolus), durée du suivi, outils d'évaluation, résultats, et complications.

#### *Annexe 1 Tableau de revue de littérature*

### iv. Analyse des données de la littérature

Les douze études ont été réalisées dans le monde entre 1989 et 2019 sur un total de 67 patients. Elles comportaient pour la majorité moins de dix patients dont quatre études seulement un patient. La plus grande étude datant de 2014 évaluait 16 patients (63).

La moyenne d'âge dans ces études était de 40 ans environ, avec des extrêmes allant de 10 ans à 73 ans. La majorité des patients était de sexe masculin, en notant tout de même que cette information n'était pas présente dans trois études. Lorsque la forme était précisée, soit dans sept études, il existait une prédominance de formes pures. Quasiment tous les patients étaient marchants au moment du test au baclofène intrathécal et/ou de l'implantation de la pompe à baclofène intrathécale. Dans deux études, le stade clinique était difficile à déduire, même indirectement. La maladie présentait une évolution depuis au moins cinq pour une grande partie des patients, de 5 mois à 34 ans. Tous les patients ont bénéficié d'un test au baclofène intrathécal. La majorité l'a eu sous forme de bolus allant de 25 à 150 µg, et sept patients l'ont eu en infusion continue via une pompe externe (64) ou un pousse-seringue électrique (10,65). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, un patient pouvait nécessiter plusieurs tests. Dans les suites du test, 47 patients ont eu une implantation de pompe à BACLOFENE intrathécale, soit 70%. Dans une des études, il n'était pas prévu une implantation au décours du test (66). En ce qui concerne les 19 autres patients, l'inefficacité du test posait la non-indication à l'implantation d'une pompe. La pompe la plus souvent implantée était la pompe dite à « flux programmable ». Le débit journalier d'infusion allait de 32 µg à 700 µg/24h, avec une moyenne d'environ 100 µg/24h. Le mode d'infusion était principalement continu mais cette information manquait dans une grande partie des études. Un suivi post-implantation a été entrepris de trois mois à 28 ans, généralement au moins un an.

Différents outils d'évaluation ont été choisis dans chaque étude. Les outils analytiques étaient les suivants : l'échelle d'Ashworth (67) utilisée dans dix études, l'échelle de spasmes de Penn (68) dans cinq études, l'évaluation musculaire manuelle par l'échelle Medical Research Council (MRC) (69) dans deux études, la mesure de l'intensité des réflexes ostéo-tendineux (70) dans trois études, l'évaluation électroneuromyographique des réflexes H et de la réponse M maximale (71) dans une étude, l'EMG de cinq mouvements effectués lors d'un accroupissement (66) dans une étude, l'analyse quantitative

et qualitative de la marche dans cinq études, ont été utilisés. Des échelles fonctionnelles ont été utilisées dans certaines études : l'index de Barthel (72,73) dans une étude, le WISCI II (74) dans deux études, le confort Functional Ambulation Classification (FAC) (75) dans une étude, la Functional Mobility Scale (FMS) (76) dans une étude, le score de Gillette modifié (77) dans une étude, le Time Up and Go Test (78) dans deux études, l'impression globale du patient par la Patients' Global Impression of Change (PGIC) (79) dans une étude, la Rivermead Mobility Index (RMI) (80) dans une étude.

Les auteurs rapportaient une réduction significative de la spasticité avec une diminution de l'échelle d'Ashworth d'environ deux points dans trois études, une amélioration du schéma de marche et une augmentation de la vitesse de marche dans quatre études. Dans l'étude de Margetis, le score de Gillette modifié montrait une amélioration notable de la marche dans différents environnements (63). Il n'a pas été noté de différence significative du score de Barthel, le WISCI II (81,82), le FAC, le FMS (10,81), le RMI (65) malgré une amélioration subjective exprimée par les patients, notamment via l'échelle PGIC utilisée dans l'étude de Heetla et al. (64) où les patients ont noté une « très grande amélioration ». Dans la série de cas de Lambrecq et al., les patients même anciennement implantés dans l'histoire de leur MSL semblaient toujours satisfaits malgré l'évolution naturelle de la maladie.

Dans la seule étude qui en faisait la description, une diminution des troubles vésico-sphinctériens, représentés principalement par des urgences et nycturies, était rapportée par les patients. Ces éléments étaient objectivés par un bilan urodynamique post-implantation mettant en évidence une amélioration de la compliance vésicale chez des patients ayant initialement une vessie hyperactive à laquelle s'associait une dyssynergie vésico-sphinctérienne (83).

Les principales complications rapportées étaient liées au matériel (infection, dysfonctionnement de pompe, dysfonctionnement du cathéter), chez six patients sur sept dans l'étude de Pucks-Faes(65), 50% dans l'étude de Lambrecq et al.(10), et environ 30% tous patients confondus dans les études de Ochs et al. et Ordia et al. qui ne contenaient pas que des patients atteints de MSL (84,85).

Même si certaines études ont abordé le versant fonctionnel et ont pris en compte l'avis du patient, il n'existe pas à ce jour d'étude axée sur la satisfaction du patient à distance de l'implantation de la pompe à BACLOFENE intrathécale. L'objectif de l'étude suivante est de faire un état des lieux à distance de l'implantation de la pompe.



## **II. Méthodes et analyses**

### **1) Type d'étude**

Une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, nationale a été entreprise pour évaluer la satisfaction des patients quant à la pompe à baclofène, en fonction de leurs objectifs initiaux. Les centres où les patients ont été pris en charge sont Bordeaux, Garches, Marseille, Paris, Poitiers, Saint-Etienne.

Après avis du comité local d'éthique, cette étude n'a pas nécessité d'accord du comité de protection des personnes (CPP) du fait du caractère non-interventionnel.

### **2) Critères d'inclusion et critères d'exclusion**

Les critères d'inclusion de l'étude étaient tout patient atteint de la MSL, quel que soit le gène impliqué, la forme, le stade clinique, la durée d'évolution, l'âge, la date d'implantation de la pompe à BACLOFENE intrathécale.

Les critères d'exclusion étaient principalement l'incertitude quant au diagnostic de MSL.

### **3) Questionnaire et recueil de données**

Les patients présentant les critères d'inclusion ont été sélectionnés grâce à la base de données de l'Association Strümpell-Lorrain (ASL) et celle de l'hôpital de jour « remplissage de pompe » du centre hospitalier Raymond Poincaré de Garches. Tous les patients ont donné leur accord, aux présidents de l'association pour les adhérents et aux médecin-référent pour le centre hospitalier de Garches, pour être contactés, et répondre à un questionnaire envoyé initialement par mail. Une des patientes de l'association nous a mis en contact avec son frère, également atteint. La majorité des patients a finalement été contactée par téléphone et le questionnaire a été complété par le même enquêteur.

Le questionnaire, en Annexe 3, comportait plusieurs paragraphes. Le premier paragraphe était l'évaluation fonctionnelle du patient avant pose de pompe en ce qui concernait la marche, les transferts, les soins d'hygiène, l'habillement, les WC. Le deuxième paragraphe reprenait les questions du premier, auxquelles s'ajoutaient la question de l'amélioration de la marche (par le biais du périmètre et de la qualité ressentie par le patient), ainsi que la persistance d'une spasticité significative gênante mais non invalidante au quotidien. Le dernier paragraphe portait sur la satisfaction du patient quant aux objectifs qu'il s'était fixé. La question clôturant le questionnaire était « Si c'était à refaire, le referiez-vous ? ».

#### **4) Analyses statistiques, statistiques descriptives**

L'étude étant observationnelle avec de nombreuses variables qualitatives, des statistiques descriptives ont été privilégiées pour décrire la population et les résultats suite à l'implantation de la pompe à BACLOFENE intrathécale. Ces calculs ont été réalisés via un tableur Excel 2019.

Une recherche de corrélations de variables qualitatives pour les objectifs et les résultats, par le test de Spearman a été entreprise via le logiciel GraphPad Prism (86).

### III. Résultats

Quinze patients étaient éligibles pour répondre au questionnaire. Finalement, l'un d'entre eux n'a pas souhaité répondre. Sur les quatorze patients restants, douze ont été contactés par téléphone et deux ont répondu par mail.

Les patients étaient majoritairement des hommes (86%), d'une moyenne d'âge de 61,6 ans (40 à 77 ans). L'âge d'apparition des premiers signes était variable d'un patient à l'autre, allant de 2 ans à 51 ans, avec une moyenne de 33 ans. Le délai entre les premiers signes et le diagnostic était en moyenne à 9 ans, mais allait de 0 à 46 ans. Le délai entre les premiers signes et l'implantation variait également entre 2 et 40 ans (moyenne de 13 ans). Enfin, le délai depuis l'implantation de la pompe était en moyenne à 10,3 ans (0 à 22 ans de recul).

93% des patients étaient marchants lorsque l'indication de la pompe à BACLOFENE a été posée. Le seul patient non marchant présentait une forme complexe sévère, responsable d'un développement psychomoteur franchement altéré.

Parmi les patients marchants au moment de la pose, 36% utilisaient deux cannes, 29% une canne. 14% d'entre eux avaient une orthèse de stabilisation de cheville. Néanmoins, 36% d'entre eux possédait déjà un fauteuil roulant. Les 93% des patients marchants faisaient leur transferts seuls sans aide technique. De même, les soins d'hygiène, l'habillage et le déshabillage étaient réalisés sans aide technique ou humaine. Seul le patient ayant une forme complexe sévère nécessitait déjà une aide totale pour tous les actes de la vie quotidienne.

50% des patients se plaignaient de douleurs faibles à modérées.

Les objectifs de l'équipe médicale étaient dans 93% des cas la marche, 7% les transferts, 29 % la douleur, 7% les soins d'hygiène. Les objectifs des patients étaient les mêmes dans les mêmes proportions, en ajoutant l'intolérance au BACLOFENE par voie orale, retrouvée dans 14% des cas.

I	Sexe F/M	Age (années)	Age lors des 1 <sup>e</sup> signes (années)	Délai entre les 1 <sup>e</sup> symptômes et le diagnostic (années)	Délai entre les 1 <sup>e</sup> signes et l'implantation (années)	Délai depuis l'implantation (années)
Patient n°1	M	65	15	13	40	10
Patient n°2	M	40	12	0	25	3
Patient n°3	F	62	47	3	14	1
Patient n°4	M	45	35	0	2	8
Patient n°5	M	68	47	0	4	17
Patient n°6	F	68	38	9	10	20
Patient n°7	M	69	51	0	2	16
Patient n°8	M	77	45	0	16	16

Patient n°9	M	52	35	15	19	8
Patient n°10	M	69	35	10	12	22
Patient n°11	M	67	30	28	34	1
Patient n°12	M	57	30	8	10	17
Patient n°13	M	55	40	0	15	0
Patient n°14	M	68	2	46	16	5
Moyennes		62	33	9	14	10
Ecart-types		8,41	10,86	9,27	7,07	6,61

*Tableau 1 Données épidémiologiques des patients*

Une fois la pompe à BACLOFENE intrathécale mise en place, les doses quotidiennes étaient en moyenne de 204,5 µg/24h (variations de 80 à 700 µg/24h).

Au moment de l'enquête, et par conséquent avec un recul variable depuis l'implantation de la pompe, l'état fonctionnel était modifié. En effet, 79% des patients étaient encore marchants. Les aides techniques étaient plus fréquemment nécessaires avec l'utilisation chez 14% des patients d'un déambulateur, chez 50% de deux cannes, 14% d'une canne. 21% des patients utilisaient encore une orthèse de cheville. 57% des patients possédaient un fauteuil roulant ou un scooter pour les longs déplacements, notamment en extérieur. 71% effectuaient leurs transferts seuls, 14% nécessitaient à la fois une aide humaine et une aide technique type lève-personne électrique, 14% nécessitaient une aide technique sans aide humaine, type guidon de transfert. En ce qui concerne les soins d'hygiène, habillage/déshabillage, 21% des patients nécessitaient une aide humaine et 35% une aide technique pour les WC telle qu'un rehausseur ou barres latérales. Parmi eux, un patient nécessitait les deux. Après la pose de pompe, 36% des patients étaient douloureux : 4 déclaraient toujours douloureux après la pose de pompe, 3 signalaient la disparition des douleurs et un seul rapportait des douleurs au moment de l'enquête qui n'existaient pas avant la pose de pompe.

La figure 5 illustre l'évolution des activités de la vie quotidienne, impactée par l'histoire de la maladie. En effet, les questions portaient sur l'autonomie avant la pose de pompe à baclofène et celle après la pose, au moment du questionnaire. Elle ne correspond donc pas à l'impact de la pompe directement mais à l'état des lieux de l'autonomie des patients à deux instants.

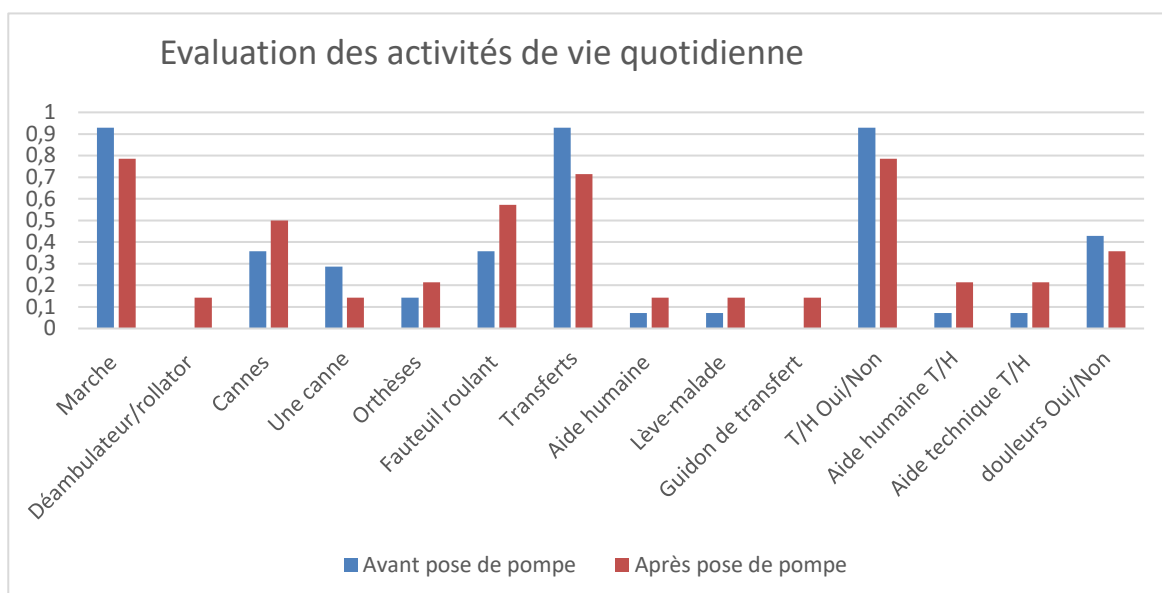


Figure 5 Activités de la vie quotidienne pré et post-implantation (T/H : toilette/habillage)

Quasiment 85% des patients marchants ont constaté une amélioration initiale de la marche (soit 11 patients sur 13 marchants au moment de la pose).

En ce qui concerne l'analyse des corrélations, l'amélioration initiale de la marche et « objectif atteint » étaient corrélés positivement (coefficient de corrélation N à 0,91 et  $p < 0,01$ ). De manière moins intuitive, il existait une corrélation positive entre la spasticité persistante et « si c'était à refaire, le feriez-vous ? » (N à 0,663 et  $p < 0,01$ ) et une corrélation inverse entre la spasticité persistante et « les objectifs non atteints après la pose de pompe » (N : -0,70 et  $p < 0,01$ ) et « dégradation » (N à -43 et  $p$  à 0,02).

Dans la majorité des cas, les objectifs des patients étaient atteints (Figure 5). 85% des patients ont déclaré que « si c'était à refaire, ils le referaient » et ce malgré une dégradation secondaire attribuée à l'histoire naturelle de la maladie pour notamment les patients 5 et 12 (Figure 6). Des dysfonctionnements ou obstructions de cathéter ont été rapportés chez quatre patients, soit 30% des cas. Malgré ces complications, trois des quatre patients ont continué à adhérer à la prise en charge via la pompe, en vivant des syndromes de sevrage et en constatant une dégradation clinique significative lors des dysfonctionnements. Le quatrième n'a pas réussi à trancher du fait d'une amélioration clinique insuffisante ne lui permettant pas d'atteindre ses objectifs, puis des complications du matériel. Le patient 14 a noté une nette dégradation de sa marche dans les suites immédiates de l'implantation, sa spasticité étant d'une grande aide et a déploré l'absence de suivi. Les objectifs du patient 11 concernant la marche n'étaient pas atteints mais concernant ses spasmes nocturnes et son intolérance du BACLOFENE per os, oui. Même si ses objectifs n'étaient atteints qu'à 50%, et donc pour lui, considérés comme non atteints, « si c'était à refaire, il le referait » également. Deux patients (6 et 12), satisfaits du résultat, ont également souligné l'importance du suivi et surtout de la prise en charge pluridisciplinaire et place particulière de la kinésithérapie.

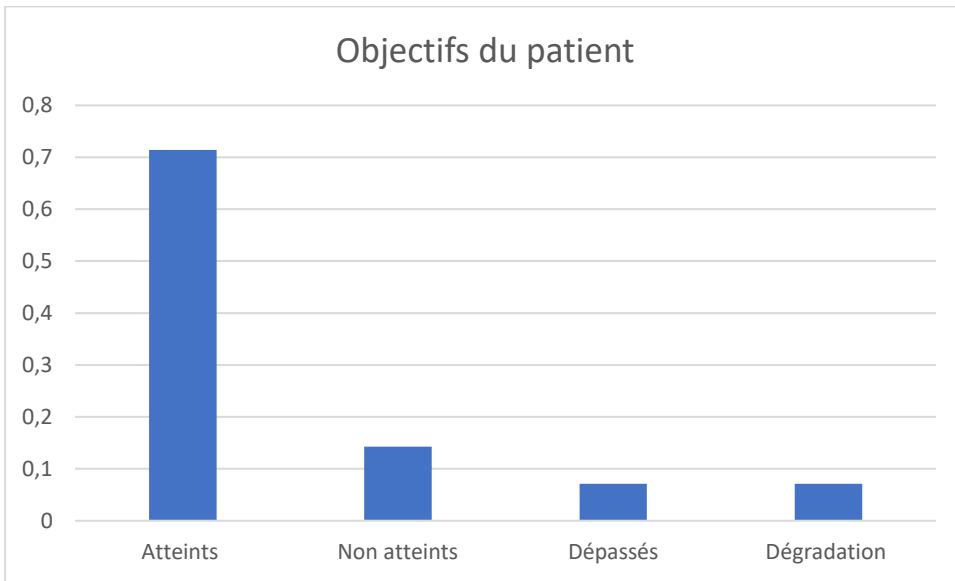


Figure 6 Histogramme objectifs des patients post-implantation

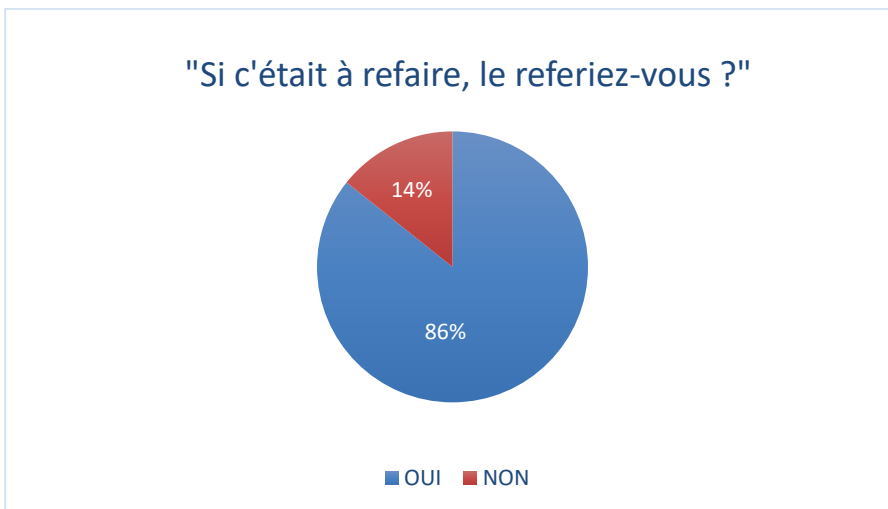


Figure 7 Graphique en secteur Satisfaction/regret des patients.

## **IV. Discussion**

### **1) Intérêts de l'étude**

Cette étude permet de souligner que les patients atteints de MSL marchants peuvent bénéficier d'une implantation de pompe intrathécale sans perdre la marche, voire au contraire gagner en qualité et en endurance. Ceci est souligné par la corrélation retrouvée lors de l'analyse de Spearman « amélioration initiale de la marche ET "objectif atteint" » (coefficient de corrélation  $N$  à 0,826 et  $p < 0,001$ ). Même s'il existe une dégradation secondaire, liée à l'histoire naturelle de la maladie, les patients initialement satisfaits, le restent parce qu'ils font évoluer leurs objectifs concernant la pompe en fonction du stade clinique de leur pathologie, comme le suggère l'étude de Lambrecq et al.

Dans notre étude, et dans la revue de la littérature, les hommes sont plus représentés que les femmes, malgré un ratio H:F proche de 1 dans la MSL. Les raisons de ce déséquilibre ne sont pas évidentes. En effet, les hommes ne semblent pas plus sévèrement atteints cliniquement que les femmes, aucune étude ne le souligne. Une hypothèse est que les hommes seraient peut-être plus demandeurs ou moins réticents vis-à-vis du traitement par pompe à baclofène intrathécal. Une autre est que les soignants seraient plus enclins à proposer ce traitement aux hommes. Les différentes études, comme celle-ci, ne sont pas représentatives de la population générale des MSL, induisant un questionnement quant à la généralisation des résultats.

Les patients pris en charge par une équipe dédiée avant, pendant et après l'implantation, et un suivi régulier se sont déclarés satisfaits et ce, malgré parfois des dysfonctionnements de matériel aux conséquences non négligeables.

Dans la plus grande cohorte rétrospective allemande de 608 patients, la durée médiane d'évolution avant la perte de la marche était de 22 ans. 48% d'entre eux utilisaient une aide à la marche et 12% nécessitaient un fauteuil roulant. Après 40 ans d'évolution, 72% nécessitaient une aide technique, 29% un fauteuil roulant (5). Certains auteurs suggèrent que les effets sont généralement satisfaisants les 4-5 premières années après implantation où la marche se stabilise puis une dégradation progressive revient (65). Pucks-Faes et al. avancent d'ailleurs que l'infusion intrathécale de BACLOFENE décale de 6 à 8 ans l'évolution de la maladie. En effet, si la prise en charge se fait suffisamment tôt lors de l'histoire de la MSL, un travail soutenu de renforcement musculaire, de réentraînement à l'effort et de réadaptation du schéma de marche pourrait être conservateur, comme l'ont souligné trois patients de notre étude. Des recherches ENMG et cinématiques ont montré que la dégénérescence de la voie corticospinale dans la MSL se faisait progressivement en débutant de manière très distale sur les muscles innervés par les racines sacrées, puis en remontant en lombaire pour les formes plus sévères (87). Cette hypothèse pourrait être une raison pour laquelle le traitement anti-spastique oral n'est pas aussi efficace chez les MSL que chez les patients ayant eu une atteinte médullaire aiguë (traumatique ou inflammatoire). Traiter les patients atteints d'une MSL nécessite une approche différente, comme par exemple axer la stimulation d'autres voies motrices telles que le faisceau réticulospinal. En effet,

la faiblesse musculaire engendrée par le dysfonctionnement du faisceau corticospinal latéral pourrait être compensée par l'activation réticulospinale du tronc cérébral (45).

Inversement, un patient ne s'étant pas senti encadré, a décrit une expérience très négative. Son test au baclofène n'avait pas été concluant, avec une perte d'autonomie du fait d'une commande motrice volontaire insuffisante. Une pompe a cependant été implantée, mais le patient n'a jamais accepté la pompe. De nombreuses complications de matériel se sont surajoutées, ne permettant pas au patient d'adhérer à la prise en charge. Un test en seringue électrique aurait peut-être dû être proposée pour se rapprocher au maximum du fonctionnement de la pompe, afin que le patient se fasse une idée plus précise et se projette avec dans l'avenir.

Les recherches génétiques ont mis en évidence de multiples variabilités au sein-même d'une même mutation, aboutissant à une expression phénotypique différente pour une même mutation, parfois dans une même famille. L'étude montre une hétérogénéité de la maladie avec des évolutions plus ou moins lentes. Cinq d'entre eux présentaient la même mutation SPG4 la plus fréquente (patients 3,9,10,11,13) et avait un tableau clinique significativement différent. Les patients 3 et 13 ont été implantés assez rapidement, tandis que les patients 9,10 et 11 plus tardivement, avec des résultats satisfaisants pour les patients 10 et 11, en ce qui concerne la marche. Le patient 9, dont l'âge des 1<sup>er</sup> signes et du diagnostic était similaire au patient 10, n'a pas été satisfait, mais a été implanté 7 ans après le patient 10, qui avait un tableau clinique similaire au sien. Les patients 3 et 13 étaient frère et sœur et décrivaient une évolution similaire, avant et après l'implantation mais avec un différentiel de 7 ans, le frère présentant les mêmes signes à un âge plus jeune. Cette diversité de présentations cliniques nécessite une prise en charge personnalisée. Etant donné l'hétérogénéité de la pathologie, une étude contrôlée randomisée sur une prise en charge ne paraîtrait pas pertinente. En revanche, des études de cas sur des échelles d'évaluations adaptées à des petites cohortes afin de valider leur pertinence dans ce domaine, pourraient être très intéressantes.

L'analyse des corrélations avec les variables pré et post implantatoires était d'un intérêt limité car quasi-totalité des patients était satisfaits du traitement. Néanmoins, la spasticité, à elle seule, ne semble pas être un critère pertinent. En effet, comme le met en évidence l'analyse de Spearman, il existe des corrélations inverse entre la persistance d'une spasticité et la non-atteinte des objectifs, sous-entendant que l'échec de la pompe ne repose pas sur ce critère. La corrélation directe avec « si c'était à refaire, le referiez-vous » semble même impliquer que la persistance d'une spasticité, gênante mais non invalidante, peut participer à la réussite de la pompe. Cet élément souligne l'équilibre très fin qui existe entre une neutralisation totale de ce phénomène et son maintien partiel dans un but d'aide à la fonction. Les patients recherchent un bénéfice fonctionnel au quotidien. Des échelles analytiques et objectives de la marche ainsi que des échelles fonctionnelles de mise en situation concrète paraissent indispensables pour une évaluation réaliste pré et post-implantatoire.



## **2) Limites de l'étude**

Cette étude rétrospective observationnelle a de nombreuses limites.

Elle évalue un petit échantillon, comme c'est le cas pour les études précédentes. En effet, la rareté de la pathologie et de l'indication à la pompe intrathécale explique en partie cette limite.

Le questionnaire aurait pu contenir des informations plus précises telles que le périmètre de marche, la montée-descente des escaliers. Des entretiens téléphoniques de vive voix ont permis une réécriture du questionnaire au fur et à mesure et ainsi s'affranchir en partie de cette limite.

L'étude est rétrospective, induisant donc un biais de mémorisation. Les patients sont à des évolutions différentes de leur pathologie, allant de quelques mois à 20 ans post-implantation. Certains éléments peuvent ainsi être difficiles à retrouver, mais le recul de plusieurs années permet aussi une analyse à long terme du vécu du patient.

Il existe probablement un biais de sélection car les patients ont été recrutés via l'association ASL où les patients ayant donné leur accord étaient en majorité satisfaits. Mais parmi les patients du centre hospitalier de Garches, aucun n'était dans l'ASL, et deux patients sur trois étaient tout de même satisfaits. On ne peut exclure un biais de recrutement.

Une étude prospective multicentrique avec à la fois une évaluation analytique, fonctionnelle et vécu du patient avant et après pose de pompe permettrait d'être moins biaisée.

## Conclusion

Dans la MSL, la gestion de la spasticité et de ses conséquences est nécessaire mais insuffisante. La prise en charge adaptée à chaque patient, pluridisciplinaire et fonctionnelle est indispensable tant qu'il n'existe pas de traitement curatif.

Le traitement par baclofène intrathécal semble pouvoir diminuer la spasticité chez certains patients insuffisamment soulagés par des traitements moins invasifs. Néanmoins la balance bénéfice-risque doit être évaluée avec précaution. La pompe à baclofène nécessite de nombreux ajustements avant d'arriver à une dose minimale efficace, et ce processus peut être long et mal vécu si le patient n'est pas accompagné et positionné comme acteur de sa prise en charge.

Avant toute pose, un suivi rigoureux doit être réalisé, avec si nécessaire, des tests au baclofène itératifs. Les objectifs doivent être définis clairement, de même que les risques de perte fonctionnelle liée au baclofène. D'une part, une mesure analytique de la spasticité, par l'échelle d'Ashworth ou l'échelle de Tardieu, semble avoir sa place, de même que l'échelle de Penn pour les spasmes, simples et reproductibles. Mais la réduction de la spasticité n'est pas en soi un objectif suffisant s'il n'est pas associé à un objectif de diminution de douleurs ou de gain fonctionnel. Ainsi, des évaluations des capacités de transferts, de la marche (par le biais du périmètre de marche, de la vitesse de marche et de la qualité de marche) devraient être réalisées. Les échelles comme l'Index de Barthel et la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle paraissent trop globales pour mesurer les effets des traitements (57). Des échelles plus précises et dont plusieurs tâches de la vie quotidienne sont testées, comme dans l'étude de Margetis et al., ou visant des actions précises, pourraient être d'avantage développées. Enfin, l'intérêt d'une échelle de satisfaction après les tests au baclofène, mais également tout au long du suivi du patient implanté, semble indispensable.

## Bibliographie

1. Strümpell A. Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Archiv f Psychiatrie. 1 oct 1880;10(3):676-717.
2. Walusinski O. A historical approach to hereditary spastic paraplegia. Revue Neurologique. 1 mai 2020;176(4):225-34.
3. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. NED. 2014;42(3):174-83.
4. Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. The Lancet Neurology. 1 déc 2019;18(12):1136-46.
5. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients: Hereditary Spastic Paraplegia. Ann Neurol. avr 2016;79(4):646-58.
6. José Leal Loureiro, Eva Brandão, Luis Ruano, Ana F Brandão, Ana M Lopes, Carolina Thieleke-Matos, Leonor Miller-Fleming, Vitor T Cruz, Mafalda Barbosa, Isabel Silveira, Giovanni Stevanin, Jorge Pinto-Basto, Jorge Sequeiros, Isabel Alonso, Paula Coutinho. Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey - PubMed [Internet]. 2013 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23400676/>
7. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet. 21 mai 1983;1(8334):1151-5.
8. Ollivier C-P, undefined. Traité de la moelle épinière et de ses maladies, contenant l'histoire anatomique, physiologique et pathologique de ce centre nerveux chez l'homme, par C.-P. Ollivier, 2e édition... Paris: Crevot; 1827.
9. Ricklin E, Erb H. De la paralysie spinale spastique (tabes spasmodique). Gazet Med Paris. 1877;(48):505-6.
10. Lambrecq V, Muller F, Joseph P-A, Cuny E, Mazaux J-M, Barat M. [Intrathecal baclofen in hereditary spastic paraparesis: benefits and limitations]. Annales De Readaptation Et De Medecine Physique: Revue Scientifique De La Societe Francaise De Reeducation Fonctionnelle De Readaptation Et De Medecine Physique. oct 2007;50(7):577-81.
11. M Fourtassi. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation - PubMed [Internet]. 2012 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289900/>
12. Blackstone C. Chapter 41 - Hereditary spastic paraplegia. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, éditeurs. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 25 oct 2020]. p. 633-52. (Neurogenetics, Part II; vol. 148). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444640765000417>
13. Solowska JM, Baas PW. Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. Brain. sept 2015;138(Pt 9):2471-84.
14. Goizet C, Depienne C, Benard G, Boukhris A, Mundwiller E, Solé G, et al. REEP1 mutations in SPG31: Frequency, mutational spectrum, and potential association with mitochondrial morpho-functional dysfunction. Human Mutation. 1 oct 2011;32:1118-27.

15. Pensato V, Castellotti B, Gellera C, Pareyson D, Ciano C, Nanetti L, et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain*. juill 2014;137(Pt 7):1907-20.
16. Behan WMH, Maia M. Strümpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 1974;37(1):8-20.
17. Schady W, Dick JP, Sheard A, Crampton S. Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 1991;54(9):775-9.
18. Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y. Autopsy case of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum showing severe gliosis in the cerebral white matter. *Neuropathology*. déc 2005;25(4):346-52.
19. White K, Ince P, Lusher M, Lindsey J, Cookson M, Bashir R, et al. Clinical and pathologic findings in hereditary spastic paraparesis with spastin mutation. *Neurology*. 2000;
20. Ivanova N, Claeys KG, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanova A, Auer-Grumbach M, et al. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol*. mai 2007;64(5):706-13.
21. A O, C B, A B, C P, R M, S B, et al. SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 28 janv 2010;133(Pt 2):591-8.
22. Wharton SB, McDermott CJ, Grierson AJ, Wood JD, Gelsthorpe C, Ince PG, et al. The cellular and molecular pathology of the motor system in hereditary spastic paraparesis due to mutation of the spastin gene. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2003;62(11):1166-77.
23. Vassilopoulos D, Spengos M, Zoumbou V, Scarpalezos S. The spinal canal in familial spastic paraplegia. *Eur Neurol*. 1981;20(2):110-4.
24. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*. sept 2013;126(3):307-28.
25. Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology*. 1 oct 2005;47(10):730-4.
26. Hewamadduma CA, Hoggard N, O'Malley R, Robinson MK, Beauchamp NJ, Segamogaitte R, et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with SPG7 mutations. *Neurol Genet*. déc 2018;4(6):e279.
27. Riverol M, Samaranch L, Pascual B, Pastor P, Irigoyen J, Pastor MA, et al. Forceps minor region signal abnormality « ears of the lynx »: an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacin gene (SPG11) on chromosome 15. *J Neuroimaging*. janv 2009;19(1):52-60.
28. Martinuzzi A, Montanaro D, Vavla M, Paparella G, Bonanni P, Musumeci O, et al. Clinical and Paraclinical Indicators of Motor System Impairment in Hereditary Spastic Paraplegia: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153283.
29. Pascual B, de Bot ST, Daniels MR, França MC, Toro C, Riverol M, et al. « Ears of the Lynx » MRI Sign Is Associated with SPG11 and SPG15 Hereditary Spastic Paraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(1):199-203.
30. Toft A, Birk S, Ballegaard M, Dunø M, Hjermind LE, Nielsen JE, et al. Peripheral neuropathy in hereditary spastic paraplegia caused by REEP1 variants. *J Neurol*. mars 2019;266(3):735-44.
31. Emmanuel FOURNIER. Séméiologie EMG élémentaire. Paris: Lavoisier; 2013. 287 p. (Médecine Sciences Publications; vol. 2).

32. Hensiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegias in the era of next-generation sequencing. *J Neurol.* juill 2015;262(7):1601-12.
33. Boone PM, Liu P, Zhang F, Carvalho CMB, Towne CF, Batish SD, et al. Alu -specific microhomology-mediated deletion of the final exon of SPAST in three unrelated subjects with hereditary spastic paraplegia. *Genetics in Medicine.* juin 2011;13(6):582-92.
34. Kara E, Tucci A, Manzoni C, Lynch DS, Elpidorou M, Bettencourt C, et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain.* juill 2016;139(7):1904-18.
35. Julien C, Lissouba A, Madabattula S, Fardghassemi Y, Rosenfelt C, Androschuk A, et al. Conserved pharmacological rescue of hereditary spastic paraplegia-related phenotypes across model organisms. *Hum Mol Genet.* 15 mars 2016;25(6):1088-99.
36. Orso G, Martinuzzi A, Rossetto MG, Sartori E, Feany M, Daga A. Disease-related phenotypes in a *Drosophila* model of hereditary spastic paraplegia are ameliorated by treatment with vinblastine. *J Clin Invest.* 1 nov 2005;115(11):3026-34.
37. Fassier C, Tarrade A, Peris L, Courageot S, Mailly P, Dalard C, et al. Microtubule-targeting drugs rescue axonal swellings in cortical neurons from spastin knockout mice. *Dis Model Mech.* janv 2013;6(1):72-83.
38. Havlicek S, Kohl Z, Mishra HK, Prots I, Eberhardt E, Denguir N, et al. Gene dosage-dependent rescue of HSP neurite defects in SPG4 patients' neurons. *Hum Mol Genet.* 15 mai 2014;23(10):2527-41.
39. Schöls L, Rattay TW, Martus P, Meisner C, Baets J, Fischer I, et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain.* 1 déc 2017;140(12):3112-27.
40. Mignarri A, Malandrini A, Del Puppo M, Magni A, Monti L, Ginanneschi F, et al. Treatment of SPG5 with cholesterol-lowering drugs. *J Neurol.* déc 2015;262(12):2783-5.
41. Marelli C, Lamari F, Rainteau D, Lafourcade A, Banneau G, Humbert L, et al. Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in spastic paraplegia type 5. *Brain.* 01 2018;141(1):72-84.
42. Zhu P-P, Denton KR, Pierson TM, Li X-J, Blackstone C. Pharmacologic rescue of axon growth defects in a human iPSC model of hereditary spastic paraplegia SPG3A. *Hum Mol Genet.* 1 nov 2014;23(21):5638-48.
43. Ferreira F, Quattrini A, Pirozzi M, Valsecchi V, Dina G, Broccoli V, et al. Axonal degeneration in paraplegin-deficient mice is associated with abnormal mitochondria and impairment of axonal transport. *J Clin Invest.* 15 janv 2004;113(2):231-42.
44. Pozner T, Schray A, Regensburger M, Lie DC, Schlötzer-Schrehardt U, Winkler J, et al. Tideglusib Rescues Neurite Pathology of SPG11 iPSC Derived Cortical Neurons. *Front Neurosci.* 2018;12:914.
45. Nonnekes J, van Lith B, Warrenburg B, Weerdesteyn V, Geurts A. Pathophysiology, diagnostic work-up and management of balance impairments and falls in patients with hereditary spastic paraplegia. *Journal of rehabilitation medicine.* 27 avr 2017;49.
46. Scheuer KH, Svenstrup K, Jennum P, Rogvi-Hansen B á, Werdelin L, Fenger K, et al. Double-blind crossover trial of gabapentin in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol.* juin 2007;14(6):663-6.

47. Ardolino G, Bocci T, Nigro M, Vergari M, Di Fonzo A, Bonato S, et al. Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): A sham-controlled crossover study. *J Spinal Cord Med.* 3 déc 2018;1-8.
48. Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS) - A reliable and valid measure of disease severity. *Neurology.* 1 sept 2006;67:430-4.
49. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology.* 14 janv 2003;60(1):31-6.
50. Phan-Ba R, Calay P, Grodent P, Delrue G, Lommers E, Delvaux V, et al. A corrected version of the Timed-25 Foot Walk Test with a dynamic start to capture the maximum ambulation speed in multiple sclerosis patients. *NeuroRehabilitation.* 2012;30(4):261-6.
51. Béreau M, Anheim M, Chanson J-B, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. *J Neurol.* mai 2015;262(5):1285-8.
52. Schneider SA, Beckinger VE, Moller B, Knupfer S, Hamann M, Deuschl G. Urinary symptoms, quality of life, and patient satisfaction in genetic and sporadic hereditary spastic paraplegia - PubMed [Internet]. 2018 [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467602/>
53. Bertolucci F, Di Martino S, Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, Rossi B, et al. Robotic gait training improves motor skills and quality of life in hereditary spastic paraplegia. *NeuroRehabilitation.* 1 janv 2015;36(1):93-9.
54. Marsden J, Stevenson V, McFadden C, Swain I, Taylor P. The Effects of Functional Electrical Stimulation on Walking in Hereditary and Spontaneous Spastic Paraparesis. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society.* 28 août 2012;16.
55. Lance JW. Symposium synopsis. Symposium synopsis. In: Chicago: Year Book Medical publishers. Koella WP; 1980. p. p485-94.
56. Sherrington CS. Further observations on the production of reflex stepping by combination of reflex excitation with reflex inhibition. *J Physiol.* 7 nov 1913;47(3):196-214.
57. Smaïl DB, Kiefer C, Bussel B. ÉVALUATION CLINIQUE DE LA SPASTICITÉ. 2003;49:9.
58. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL, Doble A, Middlemiss DN, Shaw J, et al. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature.* 3 janv 1980;283(5742):92-4.
59. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet.* 12 mai 1984;1(8385):1078.
60. Medtronic. Chirurgie d'implantation de la pompe à baclofène contre la spasticité grave due à la paralysie cérébrale [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.medtronic.com/ca-fr/votre-sante/traitements-therapies/paralysie-cerebrale-et-spasticite/obtenir-la-therapie.html>
61. Notice patient - BACLOFENE AGUETTANT 2 mg/ml, solution pour perfusion pour voie intrathécale en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63914016&typedoc=N>
62. F. Sampson. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity in: *Journal of Neurosurgery Volume 96 Issue 6 (2002)* [Internet]. 2002 [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/96/6/article-p1052.xml>

63. Margetis K, Korfiatis S, Boutos N, Gatzonis S, Themistocleous M, Siatouni A, et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurol Neurosurg.* août 2014;123:142-5.
64. Heetla HW, Halbertsma JP, Dekker R, Staal MJ, van Laar T. Improved gait performance in a patient with hereditary spastic paraplegia after a continuous intrathecal baclofen test infusion and subsequent pump implantation: a case report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* juin 2015;96(6):1166-9.
65. Pucks-Faes E, Dobesberger J, Hitzenberger G, Matzak H, Mayr A, Fava E, et al. Intrathecal Baclofen in Hereditary Spastic Paraparesis. *Frontiers in Neurology.* 1 août 2019;10:901.
66. Dan B, Cheron G. Intrathecal baclofen normalizes motor strategy for squatting in familial spastic paraplegia: a case study. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology.* févr 2000;30(1):43-8.
67. Ashworth B. PRELIMINARY TRIAL OF CARISOPRODOL IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Practitioner.* avr 1964;192:540-2.
68. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med.* 8 juin 1989;320(23):1517-21.
69. AIDS TO THE INVESTIGATION OF PERIPHERAL NERVE INJURIES. *J Neurol Psychiatry.* 1943;6(1-2):81.
70. Manschot S, van Passel L, Buskens E, Algra A, van Gijn J. Mayo and NINDS scales for assessment of tendon reflexes: between observer agreement and implications for communication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1998;64(2):253-5.
71. Angel RW, Hofmann WW. The H Reflex in Normal, Spastic, and Rigid Subjects: Studies. *Arch Neurol.* 1 juin 1963;8(6):591-6.
72. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud.* 1988;10(2):61-3.
73. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J.* févr 1965;14:61-5.
74. Dittuno PL, Dittuno JF, Dittuno JF. Walking index for spinal cord injury (WISCI II): scale revision. *Spinal Cord.* déc 2001;39(12):654-6.
75. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical Gait Assessment in the Neurologically Impaired: Reliability and Meaningfulness. *Physical Therapy.* 1 janv 1984;64(1):35-40.
76. Graham HK, Harvey A, Rodda J, Nattrass GR, Pirpiris M. The Functional Mobility Scale (FMS). *J Pediatr Orthop.* oct 2004;24(5):514-20.
77. Novacheck TF, Stout JL, Tervo R. Reliability and validity of the Gillette Functional Assessment Questionnaire as an outcome measure in children with walking disabilities. *J Pediatr Orthop.* févr 2000;20(1):75-81.
78. Podsiadlo D, Richardson S. The timed « Up & Go »: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* févr 1991;39(2):142-8.
79. PGI-C, PGI-I, PGI-S - Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>

80. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud.* juin 1991;13(2):50-4.
81. Andrew N, Khera J, Cadilhac D, Purvis T, Fahey M, Rawicki H. Use of continuous intrathecal baclofen in hereditary spastic paraplegia. *Clinical Audit.* 1 déc 2015;19.
82. Molteni et al. Instrumental Evaluation of Gait Modifications Before and Dur... : *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/ajpmr/Abstract/2005/04000/Instrumental\\_Evaluation\\_of\\_Gait\\_Modifications.12.aspx](https://journals.lww.com/ajpmr/Abstract/2005/04000/Instrumental_Evaluation_of_Gait_Modifications.12.aspx)
83. Bushman W, Steers WD, Meythaler JM. Voiding dysfunction in patients with spastic paraplegia: urodynamic evaluation and response to continuous intrathecal baclofen. *Neurourology and Urodynamics.* 1993;12(2):163-70.
84. Ochs et al. Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multi-centre study. [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1031830/>
85. Ordia JI, Fischer E, Adamski E, Spatz EL. Chronic intrathecal delivery of baclofen by a programmable pump for the treatment of severe spasticity. *Journal of Neurosurgery.* sept 1996;85(3):452-7.
86. Prism - GraphPad [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>
87. Martino G, Ivanenko Y, Serrao M, Ranavolo A, Draicchio F, Rinaldi M, et al. Differential changes in the spinal segmental locomotor output in Hereditary Spastic Paraplegia. *Clinical Neurophysiology.* 1 mars 2018;129(3):516-25.



# Annexes Annexe 1 – Tableau de revue systématique de la littérature : patients atteints de MSL ayant bénéficié de baclofène intrathécal

References	Pays	Type d'étude	Nombre de patients	Age/tranches d'âge (années)	sexe (% H)	forme de MSL	stade clinique de la maladie	Evolution de la maladie (années)	Test au BACLOFENE, bolus/continu	Nombre de patients implantés/(%)	Type de pompe	posologie (ug/24h)	mode d'action	Suivi (mois)	Outils d'évaluation	Résultats	Complications
Ochs et al., 1989	Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Pays-Bas	Etude de cas	1	44	1F	NC	marchant	29	OUI, non donné fourchette entre 25 et 120 ug dans l'étude	1 (100%)	flux programmable	32	continu ?	12	Echelle d'Ashworth, échelle de spasmes, ENMG	Réduction de la spasticité (Ashworth). Réduction des spasmes. Abolition des réflexes polysynaptiques et monosynaptiques, objectivée à l'ENMG. Amélioration fonctionnelle selon les patients.	Complications répertoriés dans l'étude, pour les 28 patients : dysfonctionnement de pompe, retrait sur infection de pompe, obstruction de cathéter, dislocation de cathéter, remplacement de cathéter pour cause de douleur, 3 cas de dépression respiratoire.
Meythaler et al., 1992	Etats-Unis	Série de cas	10	46-62	3M	pure	marchants	> ou = 5	OUI, 50 ug	3 (30%)	flux programmable	100 initialement, puis entre 60 et 264	continu ?	3	Echelle d'Ashworth, intensité des réflexes ostéo-tendineux, échelles de spasmes Penn	Réduction de la spasticité (diminution Ashworth moyen de 3.96 à 1.92, soit 2,04 points), diminution des scores de réflexe de 2,25 points. Amélioration fonctionnelle selon les patients.	Sensation de perte de sensibilité. Douleurs post-opératoires spontanément régressives.
Bushman et al., 1993	Etats-Unis	Série de cas	3	42-62	3M	pure	marchants	NC	OUI, NC	3(100%)	flux programmable	150(90 à 270)	continu ?	6 à 12	Echelle d'Ashworth, échelle de spasmes Penn, BUD	Diminution Ashworth moyen de 2, diminution des spasmes. Amélioration des troubles mictionnels.	NC
Ordia et al., 1996	Etats-Unis	Série de cas	2	16-73	NC	NC	NC	5 mois à 34 ans	OUI, non donné fourchette entre 50 ug et 100 ug	2(100%)	flux programmable	275 (entre 42 et 700 ug à 2 ans)	continu ?	23-77	Echelle d'Ashworth, échelle de spasmes Penn	Réduction unanime de la spasticité (Ashworth moyen abaissé de 4.3 à 1.4) (p < 0.001), fréquence moyenne des spasmes diminuée de 3.6 à 0.5 (p < 0.001)	Complications répertoriés dans l'étude, pour les 59 patients : 19 complications sur cathéter chez 15 patients, 2 retraits de pompe sur infections et nécrose cutanée. E.I. du BACLOFENE intrathécal chez 7 patients.
Dan et al., 1999	Belgique	Etude de cas	1	41	NC	pure	marchant	30	OUI, 75 ug	test seul, patient non implanté	NA	NA	NA	NA	Echelle d'Ashworth, analyse cinématique et EMG de 5 mouvements effectués lors d'un accroupissement (technologie ELITE)	Amélioration des paramètres d'équilibre sur un exercice d'accroupissement dans les heures suivant le bolus intrathécal	NA
Klebe et al., 2005	Allemagne	Série de cas	10	NC	NC	NC	NC	NC	OUI, 25 ou 50 ug	3 (30%)	NC	60	NC	NC	Echelle d'Ashworth, analyse quantitative de la marche	Réduction de la spasticité, amélioration de la vitesse de marche, de la longueur de pas, diminution du polygone de sustentation	NC
Molteni et al., 2005	Italie	Etude de cas	1	31	M	pure	marchant	17	OUI, 25 ug	1(100%)	flux programmable	95	continu ?	24	Analyse instrumentale quantitative et qualitative de la marche (protocole S.A.F.Lo), index de Barthel, WISCI II	Amélioration de la vitesse de marche et de la longueur du pas. Absence de modification de l'index de Barthel et du WISCI	NC

Annexe 1 - suite

References	Pays	Type d'étude	Nombre de patients	Age/tranches d'âge (années)	sexe (% H)	forme de MSL	stade clinique de la maladie	Evolution de la maladie (années)	Test au BACLOFENE, bolus/continu	Nombre de patients implantés/(%)	Type de pompe	posologie (ug/24h)	mode d'action	Suivi (mois)	Outils d'évaluation	Résultats	Complications
Lambrecq et al. 2007	France	Série de cas	6	41-64	3M, 1F	NC	marchants	19	OUI, bolus de 25 ou 50 µg puis par augmentation progressive des doses par palier de 25 µg tous les trois jours jusqu'à efficacité clinique (sans excéder 150 µg) (4/6). Ou test chronique sur une semaine (2/6), cathéter internalisé en L1 avec réservoir et PSE. Dose de charge J1 à 25 µg puis continu sur 24 heures dilution de deux ampoules à 0,005 mg/ml dans 18 ml de NaCl. Ajustements de ± 2 µg.	4(66%)	flux programmable	75 (60 à 190)	2 continus simples, 1 continu complexe, 1 mode bolus	6 ans (2 à 14 ans)	Echelle d'Ashworth, échelle de Penn, force musculaire MRC, de la marche (vitesse sur 10 m, confort FAC (fonctionnal Ambulation Categories), périmètre, intensité des réflexes	Satisfaction chez les patients anciens malgré l'évolution de la maladie	Déconnexion de cathéter chez 2 patients sur 4.
Margetis K, 2014	Grèce	Etude prospective sur 5 ans	16	43 (20-68)	10M 6F	NC	marchants	/	OUI, 50 µg pour le 12 et 50 puis 30 pour le 15e et 50 puis 100 puis 150 pour le 16e	14(87,5%)	flux programmable 9 flux régulier 4	90	continu ?	Score de Gillette modifié	Amélioration de la marche au score de Gillette modifié	NC	
Andrew et al., 2015	Australie	Etude comparative rétrospective	9	55	6M, 3F	8 pures et 1 complexe	marchants	10	OUI, 7 patients un test, 1 patient deux tests, un 4 tests. 20 à 40 ug	8(88%)	NC	46.5 initialement puis 65 à 705 à 1 an	NC	3 ans (2 à 5 ans)	WISCI II, FAC, Functional Mobility Scale, statut professionnel. Mesures instrumentales de la marche. Mesure spasticité gastrocnémiens et rectus femoris, vitesse de marche et TUG test	Pas d'amélioration sur les différentes échelles mais diminution subjective des fréquences de chute, et fluidité de mouvement. Amélioration de la vitesse de marche et du TUG test. Amélioration de l'angle de spasticité de la cheville de 10° en moyenne sur le gastrocnémien droit chez 7 patients.	E.I gérés par des modifications de doses.
Heetla et al., 2015	Pays-Bas	Etude de cas	1	49	M	SPG-7	marchant	>5	OUI, pompe externe délivrant 36ug/j, majoration de 36 ug/j tous les jours (catheter intra-thécal en Th10) jusqu'à 108 ug/j	1(100%)	flux programmable	108	continu	6	Echelle d'Ashworth modifiée(MAS), MRC, dynamomètre, EMG (réflexe max H et réponse max M), TUG test, vitesse de marche, l'impression globale du patient (PGIC)	Diminution de la MAS globale de 20 à 6 (somme hanche, genou, cheville). EMG H/M de 0,47 à 0,06. MRC stable, amélioration au dynamomètre. TUG quasi 2 fois plus vite, Amélioration de la démarche/du mouvement, normalisation de la vitesse de marche sur 200 m sans aide technique (avant 100 m avec aide et diminution de la vitesse à 0,22 m/s). PGIC "très grande amélioration"	NC
Pucks-Faes et al., 2019	Autriche, Italie	Etude comparative rétrospective	7	10 à 59	NC	5 pures, 2 complexes	marchants	9 à 16 ans	OUI, 3 patients testés en bolus et 4 testés en perfusion continue	7 (100%)	flux programmable	188 (145 à 233)	continu	3 à 28 ans	Echelle d'Ashworth modifiée (MAS), échelle d'intensité des réflexes ostéo-tendineux, Rivermead Mobility Index (RMI), Rankin	Amélioration de la MAS de 3 à 1 (p < 0.05); intensité de réflexe diminuée de 5 à 3 (p < 0.05); échelle de Rankin modifiée de 2 à 1 (p = 0.083); RMI stable. Amélioration les 1e années puis stabilisation et dégradation liée à la maladie à partir de 6-8 ans.	Complications liées au matériel chez 6 patients sur 7

NC : non connu, NA : non applicable

## Annexe 2 -Questionnaire de satisfaction initial proposé au patient

QUESTIONNAIRE MALADIE DE STRÜMPPELL-LORRAIN et POMPE A BACLOFENE
--

### I. Données générales :

Nom :

Prénom :

Sexe :

Date de naissance :

### II. Histoire de la pathologie :

Date des 1ers signes évocateurs :

Date du diagnostic :

Paramètres du diagnostic (informations à retrouver dans le dossier) :

### III. Clinique avant la pose de pompe :

1. Marchiez-vous avant la pose de pompe à BACLOFENE ?

Si oui, avec quelle aide technique ?

2. Aviez-vous des orthèses aux membres inférieurs ?

Si oui, quel type ?

3. Comment faisiez-vous vos transferts ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plait)

Avec ou sans aide humaine ?

4. Comment alliez-vous aux WC ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plait)

Avec ou sans aide humaine ?

5. Comment faisiez-vous votre toilette ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plait)

Avec ou sans aide humaine ?

6. Comment vous habilliez-vous ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plait)

Avec ou sans aide humaine ?

7. Etiez-vous douloureux ?

## Annexe 2 -suite

Si oui, pouvez-vous préciser le niveau, l'intensité de 0 à 10 (0 absence de douleur, 10 la pire douleur imaginable), continue ou évoluant par poussées ?

### **IV. Histoire de la pompe à BACLOFENE :**

1. Date de la pose de pompe à BACLOFENE :

2. Quels étaient les objectifs de l'équipe médicale selon vous ?

- La marche
- Les transferts
- Les douleurs
- Les soins d'hygiène

3. Quels étaient vos objectifs ?

- La marche
- Les transferts
- Les douleurs
- Les soins d'hygiène

4. Quelles sont les doses quotidiennes actuelles :

Quel est le schéma : continu ? Continu complexe ? Bolus ?

(Joindre le rapport du dernier remplissage si possible)

### **V. Clinique après la pose de pompe :**

3. Marchez-vous depuis la pose de pompe à BACLOFENE ?

Si oui, avec quelle aide technique ?

4. Avez-vous des orthèses aux membres inférieurs ?

Si oui, quel type ?

3. Comment faites-vous vos transferts ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plaît)

Avec ou sans aide humaine ?

4. Comment allez-vous aux WC ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plaît)

Avec ou sans aide humaine ?

5. Comment faites-vous votre toilette ?

6. Comment vous habillez-vous ?

Avec ou sans aide technique ? (Veuillez préciser le type d'aide s'il vous plaît)

Avec ou sans aide humaine ?

7. Etes-vous douloureux ?

Si oui, pouvez-vous préciser le niveau, l'intensité de 0 à 10 (0 absence de douleur, 10 la pire douleur imaginable), continue ou évoluant par poussées ?

### **VI. Résultats :**

1. Vos objectifs ont-ils été atteints ?

2. Vos objectifs ont-ils été dépassés ?

3. Vos objectifs n'ont pas été atteints ?

4. Avez-vous noté une dégradation à la suite de la pose de pompe à BACLOFENE ?

5. Si c'était à refaire, le referiez-vous ?

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized loop at the top and a horizontal line extending to the right, with a small flourish at the end.

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

---

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : KARABULUT YAPRAK CELINE

TITRE DE LA THESE :

EVALUATION DE LA SATISFACTION DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE STRÜMPELL-LORRAIN, AYANT BENEFICIE D'UNE POSE DE POMPE A BACLOFENE INTRATHECALE. ETUDE OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction

La maladie de Strümpell-Lorrain, ou paraplégie spastique héréditaire, est un groupe hétérogène de maladies génétiques héréditaires neurodégénératives. La prise en charge est encore actuellement symptomatique, du fait d'une physiopathologie riche et encore mal connue, mais aussi du fait d'une variabilité clinique interindividuelle significative. Une des prises en charge proposée est la pompe à BACLOFENE intrathécale. Les études cliniques sont peu nombreuses et n'abordent que très peu la satisfaction du patient à distance de la pose, comme le souligne la revue de littérature réalisée dans ce travail.

Matériel et méthodes

Un questionnaire de satisfaction a été remis aux patients atteints de maladie de Strümpell-Lorrain ayant bénéficié d'une pompe à BACLOFENE intrathécale.

Résultats

La majorité des patients étaient marchants au moment de la pose de la pompe à BACLOFENE. La majorité a noté une amélioration initiale de la qualité et du périmètre de marche. La majorité a répondu : "si c'était à refaire, je le referai."

Discussion

Malgré les a priori, la pompe à BACLOFENE n'a pas un effet négatif sur les patients atteints de maladie de Strümpell Lorrain marchants. Cette étude observationnelle n'est pas suffisante mais souligne l'importance de l'évaluation initiale du patient et de son suivi.

Conclusion

La pompe à BACLOFENE présente un réel intérêt pour la douleur liée à la spasticité et pour l'amélioration de la qualité et la vitesse de marche. Néanmoins, elle doit être proposée avec prudence à des patients présentant encore une force motrice suffisante pour éviter une perte d'autonomie.

MOTS CLES : Maladie de Strumpell-Lorrain ; paraplégie spastique familiale ; paraplégie spastique héréditaire ; pompe intrathécale ; baclofène

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

RECORDING OF SATISFACTION OF PEOPLE AFFECTED BY HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA WHO HAVE HAD AN INTRATHECAL BACLOFENE PUMP IMPLANTATION. AN OBSERVATIONAL RETROSPECTIVE MULTICENTRIC STUDY

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction

Strümpell-Lorrain disease, or hereditary spastic paraplegia, is an heterogenous group of genetical, neurodegenerative pathologies. There are only symptomatic treatments because the physiopathology is rich and complex, and because there is a huge variability of symptoms from one to another patient. One of these treatments is the intrathecal BACLOFEN pump. There are few studies about this pump that show gait improvement but almost none of them describe the patients' satisfaction.

Methods

A satisfaction survey has been submitted to patients with hereditary spastic paraplegia who have had an intrathecal pump implantation. Results Most of the patients were walking at the time of the implantation of the pump. Most of them noticed an initial improvement on walking quality and speed. Most of them answered: "if I had the choice, I would do it again".

Discussion

Despite preconceptions, the baclofen pump has no negative effect on walking patients. This study is insufficient but underlines the importance of the first evaluation of the patient and the follow-up care.

Conclusion

The baclofen pump has is great for reducing pain due to the spasticity et for the improvement of walking quality and speed. However, it has to be proposed with caution to patients who still have enough strength not to lose any autonomy.

KEY WORDS : Hereditary spastic paraplegia ; intrathecal pump ; baclofene.