

Étude clinique et génétique d'une cohorte de 46 patients atteints d'ataxie de Friedreich

Ali Pacha L.⁽¹⁾ ; Benhassine T.⁽²⁾ ; Assami S.⁽¹⁾ ; Nouioua S.⁽¹⁾ ; Hamza W.⁽²⁾ ; Koenig M.⁽³⁾ ; Tazir M.⁽¹⁾

- 1) Service de Neurologie CHU Mustapha Pacha, Université1, Alger, Algérie
 2) Laboratoire de biologie moléculaire, Université H. Boumediene, BEZ, Alger, Algeria
 3) Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) Illkirch, Strasbourg, France

Résumé

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurogénétique, caractérisée par une ataxie progressive lente avec un âge de début variant entre 10 et 15 ans, généralement avant 25 ans. C'est la plus fréquente des ataxies autosomiques cérébelleuses récessives. Elle se manifeste par un syndrome cérébelleux évoluant progressivement vers l'aggravation, ainsi que des troubles de l'élocution à type de dysarthrie. On peut également observer une scoliose ou des déformations des pieds. A ces signes peuvent s'associer une cardiomyopathie ou un diabète.

Le gène en cause est celui de la frataxine (FTX), protéine indispensable au fonctionnement mitochondrial. Chez plus de 90 % des patients, la mutation est une expansion anormale du triplet GAA dans l'intron 1 du gène.

Nous avons étudié une cohorte de 46 patients, avec pour objectif de déterminer leurs caractéristiques cliniques et évolutives.

Chaque patient a bénéficié d'un examen neurologique, ophtalmologique, cardiovasculaire et biologique, d'un électromyogramme ainsi qu'une tomographie par résonance magnétique cérébrale.

Cinquante six pour cent des patients étaient issus d'une union consanguine, et la moyenne d'âge de début était de 13,10±7,49 ans avec des extrêmes de 4 et 40 ans. Quatre vingt pour cent des patients présentaient des phénotypes classiques tandis que vingt pour cent des cas avaient des formes atypiques : LOFA (Late Onset Friedreich ataxia) et FARR (Friedreich Ataxia with Retained tendon Reflex).

Trente deux pour cent des patients étaient confinés au fauteuil roulant après une moyenne d'évolution de 13 ans, illustrant la gravité de cette affection.

Mots clés : Ataxie / Friedreich / Cardiomyopathie / Handicap / Analyse moléculaire.

Abstract

Clinical and genetic study of a cohort of 46 patients with Friedreich's ataxia

Friedreich's ataxia (FRDA) is a neurodegenerative and genetic disease characterized by slowly progressive ataxia with a mean age of onset between 10 and 15 years and usually before age 25 years. It's the most common autosomal recessive cerebellar ataxia. Affected individuals develop cerebellar syndrome with unsteady posture and progressive difficulty in walking due to impaired ability to coordinate voluntary movements, and dysarthria. They may also have scoliosis and foot deformities. This symptomatology is often associated with cardiomyopathy and diabetes mellitus.

The gene responsible for FRDA has been designated FXN. The FXN gene codes for frataxin, a protein that is required for proper functioning of mitochondria.

In more than 90 % of individuals with FRDA, there is an abnormal expanded GAA repeat in intron1 of FXN.

Forty- six cases belonging to 28 families were ascertained for clinic and mutation analysis findings, according to which they were diagnosed as Friedreich's ataxia.

Physical, neurological, biological, ophthalmological, cardiac examinations and cerebral magnetic resonance imaging or cerebral scanner were performed.

56 % of cases were born of consanguineous marriage. The mean age of onset was 13, 10±7,49 years (range : 4 - 40 years). 80 % of cases had classic phenotype and 20 % had LOFA form (Late onset Friedreich's ataxia)

Tirés à part : Ali Pacha L., Service de Neurologie, CHU Mustapha Pacha, Université1, Alger, Algérie
 E-mail : miapacha@yahoo.fr

and FARR form (Friedreich ataxia with retained tendon reflex) and 32.6 % were wheelchair bound, illustrating the gravity of this disease.

Key words : Friedreich / ataxia / Cardiomyopathy / Handicap / Molecular analysis.

Introduction

L'ataxie de Friedreich (AF) appartient au grand groupe des ataxies Autosomiques Cérébelleuses Récessives (ACAR). C'est la plus anciennement connue et c'est également la plus fréquente [1].

Dans trois articles successifs publiés en 1863, Nicolaus Friedreich, a décrit une « atrophie dégénérative des colonnes postérieures de la moelle épinière » causant une ataxie progressive, une perte de la sensibilité et une faiblesse musculaire, souvent associées à une déformation des pieds et une atteinte cardiaque. La maladie pouvait toucher plusieurs individus d'une même fratrie dont

les parents étaient apparemment sains. Cette entité nouvelle commença à être reconnue après la publication de nouveaux cas par Friedreich en 1876 et 1877.

Cette affection débute en général entre 5 et 25 ans mais des formes plus tardives ont été décrites.

L'ataxie, symptôme cardinal, y est associée à des signes pyramidaux, à une polyneuropathie axonale sensitive responsable de l'abolition des réflexes ostéotendineux, et à une atteinte de la proprioception.

La présence de signes dysmorphiques (pieds creux ou scoliose), d'un diabète, d'une atteinte cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique), voire visuelle (nystagmus, ou atrophie optique) ou d'une surdité de perception n'est pas exceptionnelle [2, 3].

L'IRM cérébrale peut montrer quelquefois une atrophie cérébelleuse modérée et souvent une atrophie médullaire, témoignant de l'atteinte des faisceaux spinocérébelleux, des cordons médullaires postérieurs et des colonnes de Clarke.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques de nos patients FRDA (Friedreich's Ataxia)

Symptômes	Nombre (n = 46)	%
Ataxie cérébelleuse	46	100
Aréflexie aux membres inférieurs	40	86,95
Aréflexie aux membres supérieurs	39	84,78
Dysarthrie	35	76,08
Signe de Romberg	30	65,21
Cyphoscoliose / scoliose	28	60,86
Troubles de la pallesthésie	26	56,52
Babinski	25	54,34
Pieds creux	24	52,17
Adiadococinésie	23	50
Nystagmus	22	47,82
Troubles de la kinesthésie	11	23,9
Tremblement d'attitude	10	21,73
Déficit moteur aux membres inférieurs	8	17,39
Amyotrophie distale aux membres inférieurs	8	17,39
Tremblement du chef	7	15,21
Viscosité du regard	7	15,2
Réflexes présents aux membres supérieurs	7	15,2
Poursuite oculaire saccadée	6	13,04
Surdité	5	10,86
Réflexes vifs aux membres supérieurs	5	10,86
Spasticité aux membres supérieurs	5	10,86
Diabète	4	8,69
Baisse de l'acuité visuelle	2	4,34
Troubles menstruels	2	4,34
Atrophie optique	1	2,17
Dystonie	1	2,17
Troubles de la déglutition	1	2,17
Troubles sexuels	1	2,17

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une expansion de triplets GAA dans le gène de la frataxine, localisé en 9q13 [4]. La taille de l'expansion est inversement proportionnelle à l'âge de début de l'affection et est aussi corrélée à la sévérité du phénotype [5].

L'objectif de cette étude était d'une part de déterminer, parmi les différents types d'ataxies autosomiques récessives observées en pratique courante, le pourcentage de cas d'ataxie de Friedreich ; et d'autre part de déterminer les caractéristiques cliniques, neurophysiologiques, radiologiques et génétiques de nos patients.

Patients et méthodes

Cette étude à la fois rétrospective et prospective, a concerné un nombre de 162 patients appartenant à 100 familles qui présentaient une ataxie cérébelleuse autosomique récessive d'évolution progressive ; les cas sporadiques ont également été inclus dans ce travail.

Le registre rétrospectif (32 familles) s'est étalé sur la période allant de Janvier 2001 à Avril 2008, tandis que la partie prospective (68 familles) a concerné la période allant de Mai 2008 à Mars 2013.

Ces patients ont été adressés au service de Neurologie du CHU Mustapha Pacha, en général par des médecins généralistes, des neurologues, du secteur public ou privé, des pédiatres, des médecins rééducateurs, des médecins internistes, ainsi que des chirurgiens orthopédistes.

Pour chaque patient une anamnèse rigoureuse a été réalisée pour notamment rechercher la notion de consanguinité des parents, préciser l'âge de début de la maladie, les signes inauguraux, le mode évolutif, et l'existence de cas similaires dans la fratrie ou le reste de la famille avec établissement d'un arbre généalogique.

Chaque patient a bénéficié d'un examen neurologique détaillé, d'un bilan ophtalmologique et auditif ainsi qu'un bilan cardiaque comprenant un examen clinique, un électrocardiogramme et une échocardiographie. Nous avons également réalisé un bilan biologique standard pour chaque patient comprenant le dosage de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides, l'électrophorèse des lipides et des protéines, l'albuminémie, la créatine kinase, les lactates, l'étude des Béta hexosaminidases et de l'aryl sulfatase, ainsi que le dosage de la vitamine E et de l'alphafoeto-protéine. Un électromyogramme (EMG) avec étude des vitesses de conduction nerveuse, l'étude des potentiels évoqués visuels (PEV), auditifs (PEA) et somesthésiques (PES), ainsi qu'une tomographie par densitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ont été effectués et certains patients ont bénéficié d'une biopsie nerveuse. Le MMSE (Mini Mental State Examination) a également été réalisé.

Après consentement éclairé, nous avons effectué pour tous les patients un prélèvement d'ADN du propositus, des parents, des membres atteints et sains de la fratrie en vue d'une étude génétique.

Pour chaque patient un score fonctionnel a été établi selon l'échelle SPATAX (Study group of spastic Paraplegias and cerebellar ATAXias) qui comporte 7 stades :

- 0 : normal
- 1 : discrètes anomalies à l'examen neurologique
- 2 : impotence fonctionnelle légère, patient capable de marcher et de courir
- 3 : capable de marcher sans aide jusqu'à 500 mètres, incapable de courir
- 4 : nécessite une aide unilatérale pour marcher
- 5 : nécessite une aide bilatérale pour marcher
- 6 : confiné au fauteuil roulant
- 7 : alité

Résultats

Sur 162 patients, nous avons trouvé 46 patients appartenant à 28 familles atteints d'ataxie de Friedreich soit 28,40 %. Les autres formes d'ACAR étaient moins fréquentes.

Une consanguinité parentale a été retrouvée dans 56,52 % des cas et un taux de 11 % de cas sporadiques a été enregistré.

Nous avons retrouvé une prédominance masculine avec 58,7 % d'hommes pour 41,30 % de femmes.

La moyenne d'âge de début était de $13,1 \pm 7,4$ ans avec des extrêmes de 4 et 40 ans. La moyenne d'âge lors de l'examen était de $22,21 \pm 12,4$ ans avec des extrêmes de 7 à 64 ans

La durée moyenne d'évolution était de $9,1 \pm 7$ ans avec des extrêmes de 1 et 29 ans

Les différents signes cliniques retrouvés sont résumés dans le tableau I.

Un diabète a été noté chez 5 patients.

L'EMG a été pratiqué chez 34 patients soit 74 % des cas et a retrouvé une neuropathie à prédominance sensitive chez la majorité des patients (Tableau II).

Trente trois de nos patients (72 % des cas) ont bénéficié d'un bilan cardiovasculaire incluant l'examen clinique, l'ECG, ainsi que l'échocardiographie.

Il était normal dans près de 58 % des cas et a mis en évidence des anomalies dans 42 % des cas.

Seulement 11 % des patients présentaient des signes fonctionnels cardiaques. Il s'agissait de précordialgies, de dyspnée d'effort et de tachycardie

Tableau II : Résultats de l'EMG

Nerf exploré	Moyenne
Nerf médian moteur	
Ld (ms)	3,50
Amplitude (mV)	3,73
VCN motrice (m/s)	50,13
Nerf SPE	
Ld (ms)	5,80
Amplitude (mV)	2,81
VCN motrice (m/s)	40,39
Nerf médian sensitif	
Ld ms	2,6
Amplitude (µV)	4,3
VCN sensitive (m/s)	54,27
Nerf sural	
Ld m/s	2,87
Amplitude (µV)	3,26
VCN sensitive (m/s)	47,42

SPE : Sciatique poplitée externe, VCN : vitesse de conduction nerveuse, Ld : Latence distale

L'ECG a mis en évidence des anomalies dans 30 % des cas, constitués par 7 cas de troubles de la repolarisation essentiellement représentés par une inversion de l'onde T, deux cas de troubles de la conduction à type de bloc de branche droit incomplet et hémibloc de branche gauche, un cas de lésions d'ischémie sous épiscopiques ainsi que deux cas de troubles du rythme à type de tachycardie. Six de ces patients avec anomalies électriques étaient cliniquement asymptomatiques. Quant à l'échocardiographie, elle a permis de déceler dans 27 % des cas des signes témoignant d'une cardiomyopathie.

Vingt cinq patients (54 %) ont bénéficié d'une TDM ou d'une IRM cérébrale. Ces dernières ont mis en évidence une atrophie cérébelleuse essentiellement vermienne dans 28 % des cas, et une atrophie olivo ponto cérébelleuse chez un patient (4 %). Il a également été noté un cas d'atrophie corticale ainsi qu'un cas d'adénome hypophysaire chromophile (Le taux de prolactine chez ce patient étant normal). Pratiquée chez deux patients, l'IRM médullaire a mis en évidence une atrophie médullaire cervicale dans les deux cas.

Tableau III : Les différents stades de handicap

	Autonome	Aide unilatérale	Aide Bilatérale	Fauteuil Roulant	Grabataire
Nombre	14	13	2	15	2
%	30,43	28,26	4,34	32,6	4,3
Moyenne d'âge actuel (ans)	16,0±9 (7-39)	22,6±12,5 (13-58)	23,5±13,4 (14-33)	25,2±3,5 (21-34)	45±26,8 (26-64)
Moyenne durée évolution (ans)	4,5±3,5 (1-13)	8,2±6,8 (2-25)	11±9,8 (4-18)	12,9±3,2 (9-18)	22±2,8 (20-24)

Les potentiels évoqués visuels, réalisés chez vingt patients, en utilisant la stimulation monoculaire au daimier inversé, étaient altérés chez neuf patients (45 % des cas). Les potentiels évoqués auditifs, pratiqués chez quinze patients, étaient altérés chez sept patients (46 %). Les potentiels évoqués somesthésiques, pratiqués chez dix sept patients, ont révélé des anomalies chez seize patients (94 %).

La majorité des patients avaient un score SPATAX d'au moins 2 /7 et plus d'un quart des patients nécessitaient l'usage d'un fauteuil roulant (Tableau III).

Résultats génétiques

L'analyse du gène de la frataxine par séquençage direct a décelé la mutation par expansion GAA à l'état homozygote chez tous nos patients à l'exception d'un seul cas, chez lequel la présence d'une expansion GAA a été mise en évidence sur une seule des deux copies du gène.

Chez ce patient la recherche d'une mutation ponctuelle dans le gène de la frataxine sur l'autre allèle a été réalisée mais aucune mutation ponctuelle n'a été trouvée dans la séquence codante ou dans les sites d'épissage de la frataxine.

Discussion

Quarante six cas de maladies de Friedreich (FRDA) ont été diagnostiqués dans notre cohorte d'ACAR comportant 162 patients, représentant un taux de 28,4 %. Ce pourcentage d'ACAR génétiquement déterminées est le plus élevé de toutes les formes d'ACAR de notre série qui comportait notamment, par ordre décroissant des cas d'ataxie par déficit en vitamine E (AVED), d'ataxie avec apraxie oculomotrice type 2 (AOA2), d'ataxie télangiectasie (AT), d'ataxie spastique de Charlevoix Saguenay (ARSACS), d'ataxie autosomique cérébelleuse récessive type 2 (ARCA2), d'ataxie avec apraxie oculomotrice type 1 (AOA1), de syndrome de Joubert (SJ), et d'ataxie avec apraxie oculomotrice type 1 (AOA1).

L'ataxie de Friedreich est la plus fréquente des ataxies récessives [2,3], elle survient surtout dans les populations

caucasiennes, rarement chez les Africains subsahariens et n'existe pratiquement pas chez les Amérindiens, les Chinois, les Japonais et les peuples de l'Asie du Sud et de l'Extrême Orient [6].

Chez nos patients, l'âge moyen de début était de $13,10 \pm 7,49$ ans avec des extrêmes allant de 4 à 40 ans. En effet, l'ataxie de Friedreich est une affection qui débute classiquement aux alentours de la puberté mais la maladie peut survenir plus tôt ou plus tard. Dans la littérature, le cas le plus précoce avait débuté à l'âge de 2 ans, mais des cas plus tardifs ont été décrits, dépassant parfois la cinquantaine [7, 3].

En 1981, Anita Harding a établi les critères de diagnostic suivants : début avant 25 ans, présence d'une ataxie du tronc et des membres, d'une dysarthrie, absence de réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs, présence d'une neuropathie sensitive, d'un signe de Babinski, et de troubles de la sensibilité profonde [2]. Mais depuis la possibilité du diagnostic génétique, des formes tardives ont été décrites, elles ont été dénommées LOFA (Late Onset Friedreich Ataxia) et depuis, le critère de Harding lié à l'âge n'est plus indispensable.

Notre étude comporte 4 cas chez lesquels la maladie a débuté tardivement : un à 26 ans, un autre à 27 ans, un troisième à 33 ans et un dernier à 40 ans.

Chez la majorité des patients (97,82 %), l'affection a débuté par des troubles de l'équilibre et de la marche, souvent avec chutes fréquentes, ce qui représentait le motif le plus fréquent de consultation. Ceci est rapporté par la majorité des auteurs [2, 3, 5].

Toutefois il arrive que la scoliose ou exceptionnellement la cardiomyopathie précède les signes neurologiques [2, 7, 8].

Dans notre série nous avons noté un seul cas chez lequel l'affection a débuté par une scoliose.

Dans la plupart des publications, l'ataxie figure au premier plan et est quasi constante [2, 5, 8, 9, 10]. On a toutefois décrit de très rares cas de maladie de Friedreich sans ataxie [11].

La dysarthrie cérébelleuse a été retrouvée chez trois quart des patients. Elle se manifeste par une parole lente, scandée, maladroite, avec parfois des éclats de voix explosifs en fin de phrase, et devient chez certains patients difficilement intelligible aux stades avancés de l'affection.

Chez nos patients, le délai de survenue de la dysarthrie était variable mais il était en général plus long (entre 13 et 17 ans) chez les cas à début tardif.

Des auteurs ont retrouvé des cas où cette dernière n'était apparue qu'après 20 ans d'évolution [5].

Certains auteurs ont réussi à établir une corrélation inverse entre l'âge de début de la dysarthrie et la taille de l'expansion du triplet GAA [5]. Quant à sa sévérité, elle

serait significativement corrélée à la durée d'évolution de la maladie.

Nous avons retrouvé des anomalies oculaires essentiellement à type de nystagmus, plus rarement à type de viscosité du regard, et de poursuite oculaire saccadée. Les anomalies des saccades oculaires incluant une hypométrie ou une hypermétrie, la lenteur de la poursuite oculaire, et l'instabilité de la fixation chez les patients atteints de maladie de Friedreich, ont été largement décrites par plusieurs auteurs [12, 13].

Une hypoacousie ou une surdité a été retrouvée chez 5 de nos patients (11 %) ; ce taux se rapproche de celui retrouvé par Harding (8 %) et Durr (13 %) [2, 3]. Chez deux de nos patients, la surdité était survenue avant les troubles neurologiques.

Pandolfo *et al.*, ont estimé sa fréquence à 20 % [14]. Ce déficit sensoriel peut être d'intensité variable, et exister même en dépit d'une audiométrie normale.

L'aréflexie aux membres inférieurs, un des critères essentiels de Harding, était retrouvée chez 40 patients (87 % des cas). Ce pourcentage se rapproche de celui enregistré par les différents auteurs [2,3,5,8,9,10]. En opposition aux descriptions de Harding qui a érigé l'aréflexie ostéotendineuse en un des critères cardinaux, plusieurs cas avec des réflexes ostéotendineux conservés ou vifs ont été rapportés par différents auteurs [15]. Ces formes ont été appelées FARR (Friedreich Ataxia with Retained tendon Reflex).

Les malformations du rachis observées dans notre cohorte étaient représentées par des scoliose ou des cyphoscolioses et retrouvées dans 61 % des cas, taux similaire à celui retrouvé par Durr [3]. Quant aux déformations des pieds, il s'agissait essentiellement de pieds creux que nous avons observés dans 52 % des cas.

Chez la majorité des auteurs, la scoliose est observée chez plus de la moitié des patients [2, 5, 9,10].

La scoliose ou la cyphoscoliose sont plus fréquentes lorsque la maladie débute précocement, s'accroissant souvent rapidement pendant les périodes de croissance. La cyphoscoliose débute par une scoliose dorsale, puis s'installe une cyphose qui entraîne une déformation thoracique, parfois à l'origine d'une gêne respiratoire.

Quant aux malformations du pied, elles sont représentées essentiellement par un pied creux varus équin avec tassement antéropostérieur. La première phalange est en hyperextension, avec saillie des tendons extenseurs sous la peau, les autres phalanges étant en hyperflexion.

Globalement, le degré de l'handicap était lié à la durée d'évolution, avec toutefois quelques exceptions. Un tiers des patients nécessitaient un fauteuil roulant après un délai moyen d'évolution de 13 ans, avec une moyenne d'âge de confinement au fauteuil roulant de

25 ans, similaire à celle retrouvée dans l'étude de Harding [2].

Plus récemment, une corrélation inverse significative a été établie entre la taille d'expansion du triplet GAA, aussi bien sur le petit que le grand allèle, et l'âge de confinement au fauteuil roulant [10].

En effet, des analyses diverses ont montré que les patients dont les triplets GAA avaient un poids moléculaire de plus de 2Kb nécessitaient une chaise roulante plus tôt que les autres, avec un risque relatif de 2,86 (95 % d'intervalle de confiance ; 1,76–4,63) [10].

Nous avons constaté un diabète chez 4 patients soit dans près de 9 % des cas. Ce chiffre est similaire à celui rapporté par Harding, dont les patients ont été bien contrôlés par les hypoglycémifiants oraux dans un quart des cas [2]. Le diabète peut quelquefois survenir précocement, et sa présence ou celle de l'intolérance au glucose a été rapportée dans des proportions diverses, mais toujours chez moins de la moitié des patients : [3, 5, 9]. Il serait la conséquence d'un déficit du pancréas en frataxine [16].

Parmi nos quatre cas de diabétiques, nous avons noté celui d'une patiente chez laquelle le diabète s'était déclaré à l'âge de 4 ans, soit 9 ans avant la survenue des troubles neurologiques, ce qui contraste avec les données de la littérature selon lesquelles le diabète se développe sur le tard, après en moyenne quinze ans d'évolution [2]. Nous avons également noté le cas d'une patiente âgée de treize ans, dont la mère et la sœur, non atteintes de la maladie de Friedreich, étaient également diabétiques ; ce cas va dans le sens des observations de Harding qui a estimé que le risque de développer un diabète pour un patient atteint de la maladie de Friedreich, était supérieur de 40 % chez les sujets ayant déjà un diabétique parmi les membres de leur famille [2,17].

La moyenne du test MMSE chez nos patients était de 27 /30. Durr a rapporté 5 cas de retard mental dans sa série de 140 patients [3].

Longtemps, on a considéré que les fonctions neuropsychologiques et neuropsychiatriques n'étaient pas très atteintes dans cette affection mais cela a été démenti par les travaux d'autres auteurs. En effet, Wollman *et al.*, ont mis en évidence une atteinte des capacités visuo perceptuelles et des capacités visuo constructives, qui étaient corrélées au degré de dégénérescence cérébelleuse [18].

Plus récemment, une analyse des capacités de mémoire et de concentration chez 16 patients FRDA a été réalisée. Comparés aux sujets sains, les auteurs ont constaté une plus grande fréquence des troubles de la mémoire de travail et de l'attention volontaire chez les patients atteints. Ils ont ainsi pu mettre en évidence le fait que le déficit mnésique était corrélé significa-

tivement à la taille de l'expansion du triplet GAA sur le plus petit allèle du gène de la frataxine, ainsi qu'à la sévérité de la maladie et ont imputé les déficits observés soit à l'atteinte des voies cortico-cérébelleuses, soit à une atteinte corticale et/ou cérébelleuse [19].

Le bilan cardiaque a mis en évidence des anomalies chez près de la moitié des patients.

Lorsque la cardiomyopathie existe, son phénotype peut être très variable et non nécessairement lié à la présence d'anomalies électro cardiographiques ou à la sévérité de l'atteinte neurologique [5].

Il a été établi une corrélation significative entre l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche visualisée à l'échocardiographie et le nombre de répétitions du triplet GAA [20].

Depuis quelques années, il est possible de proposer un traitement pour la cardiomyopathie, à base d'Idébénone, qui est un anti oxydant, dérivé à courte chaîne du benzoquinone avec une structure similaire au Coenzyme Q10, mais avec un profil pharmacocinétique meilleur [21]. Les études in vitro ont montré qu'il agit comme un antioxydant, qu'il prévient les dommages de la membrane mitochondriale, qu'il est un porteur d'électron, interférant dans la fonction mitochondriale et la production d'ATP. Il est maintenant bien établi que l'Idébénone (Mnésis) améliore considérablement la cardiomyopathie [22]. L'effet de ce traitement sur les signes neurologiques semblerait beaucoup moindre.

La neuropathie sensitive est un signe quasi constant dans cette affection, reflétant l'atteinte ganglionnaire postérieure [23].

Une corrélation a été établie par certains auteurs entre la neuropathie sensitive et la taille de l'expansion du triplet GAA [24].

Une atrophie cérébelleuse essentiellement vermienne a été observée dans près d'un quart des cas. Il faut savoir que l'imagerie cérébrale peut être normale au début de l'affection, l'atrophie cérébelleuse n'apparaissant habituellement qu'au cours des stades tardifs de la maladie [25]. Lorsque l'atrophie cérébelleuse existe, son degré est en général corrélé à la sévérité des signes cliniques.

Concernant les phénotypes atypiques, nous avons retrouvé 1 cas avec phénotype de CMT2 (Charcot-Marie Tooth type 2), cinq cas de formes LOFA, et 5 cas de formes FARR.

A l'instar des patients LOFA décrits par la majorité des auteurs [3, 15, 26, 27], nos patients LOFA se distinguaient par une évolution assez lente, par l'absence de scoliose ou de pieds creux, ainsi que par une grande proportion d'hyperréflexie ostéotendineuse (Tableau IV).

Des corrélations remarquables ont été établies entre l'âge de début de la maladie et la taille de l'expansion du triplet GAA [3, 5, 28], qui serait en général plus courte dans les formes LOFA, allant de 120 à 156 [2, 3].

Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients LOFA

	P1	P2	P3	P4	P5
Sexe	M	M	M	M	F
Age de début	26	36	33	27	40
Age actuel	39	60	58	56	64
Durée d'évolution	13	24	25	29	24
Score actuel	2/7	4/7	4/7	4/7	7/7
Délai pour usage de l'aide unilatérale	-	23	24	19	19
Délai pour usage de l'aide bilatérale	-	-	-	-	20
Délai pour l'usage du fauteuil roulant	-	-	-	-	21
Délai pour devenir grabataire	-	-	-	-	22
Ataxie	+	+	+	+	+
Dysarthrie	+	+	+	+	+
Nystagmus	-	-	-	+	+
Atrophie optique	-	-	-	-	-
Surdité	-	-	-	+	-
Areflexie membres inférieurs	+	+	+	-	-
Troubles de la kinesthésie	-	-	+	-	-
Troubles de la pallesthésie	-	-	-	-	+
Signe de Babinski	-	-	+	+	+
Scoliose	-	-	-	-	-
Pieds creux	-	-	-	-	-
Neuropathie	-	?	?	+	?
Anomalies ECG / échocardiographie	-	?	-	+	+
Atrophie cérébelleuse	-	?	+	-	?
Diabète	-	-	-	+	-

Quant à nos patients FARR, ils se caractérisaient par un âge de début tardif en général, par la présence d'une atrophie cérébelleuse, d'une spasticité constante, de réflexes ostéotendineux vifs aux 4 membres et d'une faible fréquence de malformations ostéoarticulaires (Tableau V), conformément aux données de la littérature [2, 29, 30].

Nous avons également observé une variabilité intrafamiliale et interfamiliale, portant notamment sur l'âge de début, la vitesse d'évolution, la sévérité du phénotype, et l'association à d'autres signes, ceci étant probablement modulé par la taille de l'expansion du triplet GAA.

N'ayant pas la taille d'expansion du triplet de nos patients, il ne nous a pas été possible de procéder aux corrélations phénotype-génotype, ce qui aurait été d'un grand intérêt.

Tableau V : Caractéristiques des patients FARR

	M1	M2	M3	M4	M5
Sexe	F	M	M	M	F
Age de début	6	6	10	27	40
Age actuel	24	13	21	56	64
Durée d'évolution	18	7	11	29	24
Score actuel	6/7	4/7	4/7	4/7	7/7
Délai pour usage de l'aide unilatérale	5	13	17	19	?
Délai pour usage de l'aide bilatérale	6	-	-	-	?
Délai pour l'usage du fauteuil roulant	7	-	-	-	?
Délai pour devenir grabataire	-	-	-	-	22
Ataxie	+	+	+	+	+
Dysarthrie	+	+	+	+	+
Nystagmus	+	+	+	+	+
Atrophie optique	-	-	-	-	-
Surdité	-	-	-	+	-
Aréflexie aux membres supérieurs	-	-	-	-	-
Hyperréflexie aux membres supérieurs	+	+	+	+	+
Aréflexie aux membres inférieurs	-	-	-	-	-
Hyperréflexie aux membres inférieurs	+	+	+	+	+
Spasticité aux membres inférieurs	+	+	+	+	+
Troubles kinesthésie	-	-	-	-	+
Troubles pallesthésie	+	+	+	-	+
Signe de Babinski	+	+	+	+	+
Scoliose	-	+	+	-	-
Pieds creux	+	-	-	-	-
Neuropathie	+	+	-	+	?
Anomalies ECG / échocardiographie	-	-	+	+	?
Atrophie cérébelleuse	+	-	+	-	?
Diabète	-	-	-	+	-

Conclusion

Cette étude nous a permis de confirmer que l'AF était la plus fréquente des ACAR, ainsi que de mettre en évidence la variabilité phénotypique de nos patients, avec notamment les formes FARR et les formes LOFA.

En dépit du fait que le spectre phénotypique de la maladie de Friedreich se soit élargi depuis l'identification du gène morbide, les critères de Harding nous semblent toujours d'actualité puisque la majorité de nos patients y répondent.

Cette affection génère un lourd handicap moteur au bout d'une dizaine d'année d'évolution et comporte une cardiopathie qui en constitue la complication majeure et qui grève lourdement le pronostic vital, bien qu'un traitement à base d'Idébénone ait été reconnu comme l'améliorant de façon notable.

A l'heure actuelle il n'existe aucun traitement curatif des troubles neurologiques, mais il est nécessaire de poser un diagnostic précoce pour rechercher la car-

diomyopathie et la traiter et aussi de faire le diagnostic différentiel avec l'ataxie par déficit en vitamine E, qui est une affection se manifestant par la même symptomatologie (Friedreich like) mais pour laquelle il existe un traitement substitutif.

Références

- 1- Fogel BL., Perlman S., Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 245-57.
- 2- Harding, A. E. Friedreich's ataxia : a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981 ; 104 : 589-620.
- 3- Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Panet C, Mandel J-L, Brice A, Koenig M : clinical and genetic abnormalities with Friedreich ataxia. *New Eng J Med* 1996. 335 : 1169-1175.
- 4- Campuzano V, Montermini L, Molto MD, *et al.*, Friedreich's ataxia : autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* (1996) 271 : 1 423-1427.
- 5- Schöls, L., Amouinris, G., Pr Fzuntek, H., Frank, G., and Epplen, JT., Epplen, C. Friedreich's ataxia : Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* (1997). 120, 2131-40.
- 6- Koenig, M. Friedreich's ataxia. In rubinstein. *Analysis of triplet repeat disorders* (1998). 219-238.
- 7- Filla A, De Michèle G, Cavalcanti F, *et al.*, Clinical and génétichétérogénéité in early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *JNeurolNeurosurg and Psychiatry*. 1990 ; 53 :667-670.
- 8- Lamont PJ, Davis MB, Wood NW. identification and sizing of the GAA trinucleotide repeat expansion of Friedreich's ataxia in 56 patients. *Clinical and genetic correlates. Brain.* (1997). 120 PT4 : 673-80.
- 9- Palau, F, Espinos. C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet. Journal of rare diseases.* (2006). 1 : 47. Doi : 101.186/1750-1172-1-47.
- 10- Ribai P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaux-Pechoux S, Le Ber I, Gaspari F, Charles P, Beraud AS, Schmitt M, Koenig M, Mallet A, Brice A, DurrA. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long term follow-up. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 558-564.
- 11- Dieh B, Lee MS, Reid JR, Nielsen CD, Natowick MR. Atypical, perhaps under recognized and unusaul phénotype of Friedreich's ataxia. *Neurogenetics* 2010 May ; 11(2) : 261-5.
- 12- Moshner C, Perlman S, Balow W. Comparison of oculomotor findings in the progressive ataxia syndromes. *Brain* 1994 ; 117 : 15-25.
- 13- Hocking DR, Fielding J, Corben LA, Cremer PD, Millist L, White OB, Delatycki MB. Ocular motor fixation déficits in Friedreich's ataxia. *Cerebellum* 2010 Sep ; 9(3) : 411-8.
- 14- Pandolfo M. Friedreich's ataxia. *Current Neurology* 1997 ; 17 : 47-78.
- 15- Coppola G, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Peretti A, Santoro L, Vita G, Toscano A, Amboni M, Grimaldi G, *et al.* Why do some Friedreich's ataxia patients retrain tendon reflexes ? A clinical, neurophysiological and molecular study. *J Neurol.* (1999).246 : 353-7.
- 16- Ristow M. neurogenerative disorders associated with diabetes melitus. *J Mol Med.* (2004).82 :510-29.
- 17- Melo M, Fagulha A, Baros I, Guimares J, Carrilho F, Carvalheiro M. Friedreich's ataxia and diabete mellitus's family study. *Acta Med Port* 2005 Nov-Dec 18(6) : 479-83.
- 18- Wollmann T, Barroso J, Monton F, Nieto A. Neuropsychological test performance of patients with Friedreich's ataxia. *j Clin Exp Neuropsychol.* (2002). 24 : 677-86.
- 19- Klopper F, Delatycki MB, Corben LA, Bradshaw JL, RanceG, Georgiou-Karistianis N. The test of everyday attention reveals signficated sustainal volitional attention and working memory deficits in Friedreich's ataxia. *Int Neuropsych Soc* 2011 Jan ; 17(1) : 196-200.
- 20- Isnard R, Kalotka H, Durr A, Cosse M. *et al.*, correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation.* (1997). 95 : 2247-9.
- 21- Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, and Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 6 : 878-886, 2007.
- 22- Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, Bradley JL, Schapira AH. Coenzyme Q10 and Vitamine E deficiency in Friedreich's ataxia : predictor of efficacy of vitamin E coenzyme Q10 thérapy. *Eur J Neurol.* 2008 ; 15(12) :1371-1379.
- 23- Pandolfo M. Friedreich's ataxia. *Arch Neurol* 2008, 1996-1303.
- 24- Santoro, L., De Michele G, Perreti, A., *et al.*, Relation between trinucleotide GAA repeat length and sensory neuropathy in Friedreich's ataxia. *Neurol Neurosurg psychiatry* 1999 ; 66 : 93-6.
- 25- MaschaldiM, SalviF, PiacentiniS, Bartoluzzi C. Friedreich's ataxia : MRI finding involving the cervical portion of the spinal cord. *Am J Roentgenol* 1994 :163 :187-191.
- 26- De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, DiMaio L, Pianese L, Castaldo I, Calabrese O, Monticelli A, Varrone S, Campanella G, *et al.*, : Late onset Friedreich's disease : clinical features and and mapping of mutation to the FRDA locus ; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57 : 977-979
- 27- Bhidayasiri R, Perlmann SL, Pulst SM, Geshwind H. Late onset Friedreich's ataxia : phénotypic analysis, magnetic resonance imaging findings and review of literature *Arch Neuro* 2005 ; 62 (12) :1865-9.
- 28- De Michele G, Cavalcanti F, Criscuolo C, Pianese L, Monticelli A, Filla A, Coccoza S. Parental gender, age at birth and expansion length influence GAA repeat intergenerational instability in the X25 gene : pedigree studies and analysis of sperm from patients with Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet.* (1998). 7 :1901-6.
- 29- Klockgether T, Zuhlke C., Schulz JB, Burk K., Fetter M., Dittmann H., *et al.*, Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes : molecular genetics, clinical neurophysiology, and magnetic resonance imaging *Neurology* 1996 ; 46 : 118-21.
- 30- Palau F. The gene for Friedreich's ataxia : a landmarker for neurology and for human genetic. *Neurologia* 1996, May 11 (5) : 163-5.