

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



Université des Sciences, des Techniques et
des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et
d'Odonto-stomatologie



Année universitaire : 2018- 2019

N °

THESE

Etudes cliniques paracliniques et génétiques des ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives au Mali

Présentée et soutenue publiquement le/...../2019 devant la
Faculté de Médecine, et d'Odontostomalogie

Par : **M. Cheick Abdel Kader CISSE**

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

JURY

Président : Pr Sékou Fantamady TRAORE

Membre : Dr Oumar SAMASSEKOU

Co-Directeur : Dr Guida LANDOURE

Directeur : Pr Cheick Oumar GUINTO

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

Je dédie cette thèse

A Allah,

Le sage par excellence, qui m'a inspiré et guidé vers les études médicales, je vous dois ce que je suis aujourd'hui, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

Au Prophète Mohammed S.A.W

Que la bénédiction et la paix de Dieu soient sur vous. « Apprendre du berceau jusqu'à la tombe » tel était l'une de vos paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage et de la recherche perpétuelle du savoir. Nous vous témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que vous avez fait pour l'humanité toute entière.

A ma mère Kadidia CISSE

Tu es le prototype même de la femme africaine, celle qui accepte de tout donner dans son foyer pour le bonheur de ses enfants, tu n'as ménagé aucun effort pour le bien être, le confort et la réussite de tes enfants. Infatigable et compréhensive tu as toujours été présente lors de mes moments de peine et de joie. Ce modeste travail ne suffit certes pas à effacer tant de souffrances endurées ; mais j'espère qu'il te donnera réconfort et fierté.

Je ne saurai te remercier pour ta bonté et ta bienveillance. Tu n'as jamais cessé de nous faire croire que seul le travail libère l'homme. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude. Qu'Allah le Tout puissant t'accorde une longue vie pleine de bonheur « Inna goury ». Amen !

A mon Père Nouhoum CISSE

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Merci pour les efforts fournis nuit et jour pour mon éducation et mon bien être. Merci de m'avoir appris à me battre dans la vie tout en mettant ma religion au-dessus de tout. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Qu'Allah t'accorde une longue vie couplée à une santé de fer « Babba » pour qu'on puisse profiter aussi longtemps que possible de ta présence. Amen !

A mes cher(e)s frères et sœurs Ibrahima, Amadou dit Aba, Aminata et Fatoumata CISSE

Il est un devoir pour nous d'être à la hauteur de nos modestes parents et de répondre à leurs attentes dans la plus grande dignité et le plus grand respect.

Ce travail est le résultat de votre précieux soutien. Que ce travail soit le gage de mon amour et de mon affection indéfectible pour vous.

Qu'Allah renforce le lien sacré qui nous unis, qu'il nous aide à œuvrer pour la consolidation de l'unité familiale !

A mon épouse CISSE Nana Sidiki Djiré

A toi ma partenaire de vie je te dédie ce travail, et à travers cette dédicace je voudrais te remercier pour tout l'amour que tu me portes, les sacrifices que tu as endurés afin de réaliser notre rêve commun d'être ensemble.

Toutes ces années qu'on a été proche l'un de l'autre, n'ont fait qu'accroître le respect et l'amour que je ressens pour toi, car chaque jour qui passe je découvre à quel point tu es grande et de ce fait à quel point je suis chanceux de t'avoir à mes côtés. Puisse Allah nous prêter une longue vie commune, pleine de joie, de compréhension et d'amour.

A mes cousines feu Aminata CISSE, Djenebou CISSE, Aicha CISSE, Anna CISSE, Hamsatou CISSE, Fatimata CISSE, Kadidiatou CISSE, Balkissa CISSE, Aminata Bah, Mariam Bah, Aya Bah, Hadja Binta Bah, Fanta Bah, Kadi Bah

Très chères cousines, je ne cesserai jamais de vous remercier pour votre générosité et votre bienfaisance. Ce travail est également le fruit de vos bénédictions et de vos conseils. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes cousins feu Bachirou CISSE, Ibrahim CISSE, Hadi Bah

Chers cousins, merci pour votre accompagnement permanent et votre aide dont j'ai toujours bénéficié. Ce travail est également le vôtre. Puisse Allah vous prêter une longue vie !

Aux Docteurs Mamadou Karembé, Guida Landouré, Oumar Samassékou, Adama Sissoko, Thomas Coulibaly, Toumany Coulibaly, Lassana Cissé, Zoumana Traoré, Salimata Diarra, Hamidou Bagayoko, Dr Konaté Mamadou, Dr Traoré Ibrahima, Dr Charles Coulibaly, Dr Ousmane Dicko, Dr Issa Bagayoko, Dr Adama Mamadou Koné, Dr Mariam Daou, Dr Samba Djimdé, Dr Mahamadou Sacko, Dr Abdoulaye Tamega, Dr Abdoulaye Yalcouyé, Dr Abdoulaye Bocoum, Dr Alassane dit Baneye Maiga, Dr Fousseini Kane, Dr Mohamed Emile Dembélé, Dr Aba Cissé, Dr Alex Joel

Vous êtes des maitres exemplaires. Votre rigueur dans le travail, votre sens d'orateurs font de vous des maitres exceptionnels. Chers maitres veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Remerciements

A Docteur Landouré

Merci Cher maître de m'avoir accepté parmi vos élèves, de m'avoir offert l'opportunité de vous approcher, de découvrir d'autres cieux avec vous, et de vivre ma passion. Au cours de ces dix-huit mois, grâce à votre compagnie en plus de la neurogénétique, j'ai appris à soigner mon comportement, mon caractère, mes faits et gestes, à me bâtir une personnalité. Avec vous, j'ai appris qu'on ne donne son respect qu'à ceux qui le méritent, et qu'on ne doit pas à cause de nos convictions et de croyances rabaisser sa personne, merci pour toutes ces remarques pertinentes directes et indirectes que vous avez eues à faire à mon sujet, elles ne traduisaient que votre désir ardent de parfaire votre disciple que je suis. Il m'arrive parfois de pleurer tout seul rien qu'en pensant à votre modestie, votre humanisme, mais aussi et surtout votre générosité incomparable. J'espère seulement pouvoir être à la hauteur de vos attentes.

A mon ami et docteur Mahamadou Salif Diarra

Tu es celui qui m'a accueilli à bras ouvert à la faculté de médecine, tu as guidé mes premiers pas dans la vie estudiantine. Tu as d'abord su être un aîné académique, ensuite un ami et enfin un frère de sang et de lait. Tu es dans mes pensées quotidiennes, ton visage et tes vers me reviennent fréquemment car tu es celui qui m'a initié à la pratique médicale. Tu es le frère aîné que j'ai toujours rêvé d'avoir et que la vie m'a offert. Merci pour tout « le pap » !

A mes amis Bakary Samaké, Ali Alassane Traoré, Fousseini Sissoko, Cheickna Sylla, Ibrahim Diallo, Bocar Diarra, Frederick Villemur, Issouf dit Papa Coulibaly, Tièdjè Sidibé, Drissa Berthé, Imam Ismael Berthé, Zoumana Fomba, Issouf Koné, Mama Simpara, Moussa Sangaré dit Moisé

Mes chers amis comme on le dit « c'est dans les moments difficiles qu'on reconnaît ses vrais amis ». Je ne cesserai jamais de penser à vous. Je vous remercie infiniment pour les moments difficiles que nous avons surmontés ensemble.

Ce travail est le vôtre. Recevez ici toute ma reconnaissance

A mes neveux et nièces leyla Nassar, Magida Sour, Mohamed Chou, Reagan, Rachida Konaté, Noura Cheick, Boubou Diallo, Nouhoum Diallo, Youssouf Diallo dit Saye, Seckou, Tchilla, Mamadou Demba et Amadou Bah

Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

Aux familles

Bah à Dianeguella

Très chère famille, vous m'avez nourri, logé et protégé tout au long de mon cursus universitaire et vous avez supporté toutes mes humeurs sans jamais vous plaindre de moi. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

BAH à Faladjè, DIARRA à Dianeguella, CISSE à Djélibougou

Merci pour votre soutien indéfectible. Qu'Allah vous récompense par le bien très chère famille !

Aux internes

Oumou Traoré, Adama Témé, Momath Josias, Mahamadou Sy, Modi Dramé, Moussa Ziguimé

Je vous remercie pour l'estime et le respect que vous avez manifestés à mon égard. Merci également pour vos conseils, vos encouragements et votre franche collaboration.

A tout le personnel du service de neurologie CHU du Point G

A mes camarades de la 9^{ème} promotion du numerus clausus à la FMOS

Ce travail n'est que la somme de nos efforts durant ce long et dure trajet fait d'années tantôt blanches, tantôt chevauchées. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes enseignants de l'école primaire de Konna, de l'école primaire d'Ahognanssou à Bouaké (RCI), de l'école primaire « C » et du collège Santa Nata de Niangoloko (Burkina Faso), du second cycle d'Hamdallaye à Sikasso, du lycée Paul Diallo de Sikasso et de la FMOS

Ce travail est aussi le vôtre. Merci pour la qualité de l'enseignement que j'ai reçu de votre part. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A tous le personnel du CSCOM ASACOSODIA, du CSRéf de la commune V du District de Bamako, de l'hôpital du Mali, du CHU Gabriel Touré, du Centre National d'Appui à la lutte Contre la Maladie (CNAM).

A tous mes patients, plus particulièrement à ceux inclus dans le protocole de recherche H3Africa

Qu'Allah vous donne la force et le courage nécessaire de continuer à vous battre et d'aller de l'avant. Sachez que tant qu'on vit l'espoir est permis.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et Président du jury

Pr Sékou Fantamady TRAORE

- **PHD en entomologie**
- **Professeur titulaire en entomologie médicale, responsable du cours de biologie cellulaire à la FAPH**
- **Co-directeur du MRTC et directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle**

C'est un honneur et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples et importantes occupations.

Votre détermination et votre rigueur scientifique font de vous un enseignant remarquable, modèle et respecté de tous.

Cher maitre veuillez accepter notre sincère reconnaissance.

A notre Maitre et membre du jury

Dr Oumar SAMASSEKOU

- **Doctorat en génétique médicale ;**
- **Diplôme de post doctorat en oncologie ;**
- **Responsable du laboratoire de biologie moléculaire du service de pathologie de l'hôpital Saint Sacrement, Québec ;**
- **Affilié de recherche, Manitoba Institute of Cell Biology, CancerCare, University of Manitoba ;**
- **Vice-président et responsable des programmes de recherche et clinique 3D signature Inc.**

Nous avons été impressionnés par votre courtoisie votre simplicité votre abord facile et la spontanéité par laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines et scientifiques nous ont émerveillés. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maitre et Co-directeur de Thèse

Docteur Guida Landouré

- **Spécialiste en Neuro génétique (MD, PhD);**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G;**
- **Maitre-Assistant à la FMOS;**
- **Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali;**
- **Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine;**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences;**
- **Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine;**
- **Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine;**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa);**
- **Membre du Réseau International des Maladies Rares.**

Cher Maitre, vous nous avez toujours manifesté un attachement et une sympathie auxquels nous n'avons jamais su répondre en totalité. Votre passion pour le travail bien fait, pour la recherche, pour la neurologie, et tout simplement pour la Neurogénétique est contagieuse. Votre dynamisme, votre esprit d'équipe, votre attachement à la recherche scientifique, et la transmission de vos connaissances ont construit autour de vous l'estime et l'admiration de tous.

Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maitre et Directeur de Thèse

Professeur Cheick Oumar Guinto

- **Professeur titulaire à la FMOS ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;**
- **Coordinateur du DES de Neurologie ;**
- **Chef de Service de Neurologie au CHU du Point G ;**
- **Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences.**
- **Président de la Société Malienne de Neurologie**
- **Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (H3Africa).**

Cher Maitre, nous avons été émues par votre disponibilité, votre exactitude scientifique, vos qualités humaines et pédagogiques qui font de vous un modèle à suivre. Merci de nous avoir acceptés parmi vos élèves, plus qu'un maître vous avez su être un père.

Soyez rassuré, cher maître de notre entière disponibilité et de notre profonde gratitude.

Liste des abréviations

ABCB : ATP Binding Cassette subfamily B member

ACPHD: Ataxia, combined cerebellar and peripheral, with hearing loss and diabetes mellitus

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique

AOA: Ataxia with Oculomotor Apraxia

ARCA: Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia

ARSACS: autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay

AT: Ataxie Télangiectasie

ATLD: Ataxia Telangiectasia Like Disorder

AVED: Ataxia with Vitamin E Deficiency

BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

CA: Cayman ataxia

CAMRQ: cerebellar ataxia mental retardation with or without quadrupedal locomotion

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CTX: cerebrotentomiasis

DCMA: Dilated cardiomyopathy with ataxia

EDTA: Ethylene-Diamine-Tetra-Acétique

ENMG: Electroneuromyographie

FMOS: Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FRDA: Friedreich's Ataxia

FTAX: Ataxie/tremblement associés à l'X Fragile

GAA: Guanine-Adénine-Adénine

H3A: Human Hereditary and Health in Africa

IOSCA: Infantile Onset Spinocerebellar Ataxia

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

MIRAS: mitochondrial recessive ataxia syndrom

MSS: Marinesco-Sjogren syndrome

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NIH: National Institutes of Health

ORL: Oto-rhino-laryngologie

PCR: Polymerase Chain Reaction

PHARC: polyneuropathy hearing loss ataxia retinitis pigmentosa and cataract

PRP1: Proteolipid Protein 1

RBC: Red Blood Cell

SANDO: sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoparesis

SCA: Spinocerebellar Ataxia

SCAR: Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive

SeSAME: Seizures sensorineural deafness ataxia mental retardation and electrolyte imbalance

SNC: Système Nerveux Central

SNP: Single Nucleotide Polymorphism






SPAX: spastic ataxia

TDM: Tomodensitométrie

UCL: University College of London

USA: United States of America

USTTB: Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

-  :Sujet sain de sexe féminin
-  :Sujet sain de sexe masculin
-  :Sujet décédé de sexe masculin
-  :Sujet décédé de sexe féminin
-  :Sujet malade de sexe masculin
-  :Sujet malade de sexe féminin

Liste des tableaux

Tableau I: Classification des neuropathies périphériques dans les ARCA	46
Tableau II: Localisation chromosomique et gènes impliqués dans les ARCA ..	49
Tableau III: Molécule dans le traitement symptomatique de patients atteints d'ARCA.....	53
Tableau IV : Répartition des patients selon le motif de consultation.....	67
Tableau V: Répartition des patients selon les signes cliniques retrouvés à l'examen	68
Tableau VI: Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale ..	69
Tableau VII: Répartition des patients selon le résultat de la consultation ophtalmologique.....	69
Tableau VIII: Répartition des patients selon le resultat de la consultation otorhinolaryngologique.....	70
Tableau IX : Répartition des patients selon leresultat de l'electroneuromyographie.....	70
Tableau X: Répartition des patients selon le resultat de la biologie.....	71
Tableau XI: Répartition des patients selon le type de test génétique	71
Tableau XII: Répartition des patients selon le resultat génétique.....	72
Tableau XIII: Résultat du séquençage de l'exome.....	73

Liste des figures

Figure 1: Cervelet coupe-sagittale	27
Figure 2: Cervelet vue antérieure	29
Figure 3: Structure du cervelet coupe horizontale.....	31
Figure 4: Moelle spinale vue antérieure et transversale	40
Figure 5: Pédigrée de transmission autosomique récessive	42
Figure 6: Coupes sagittales d'imagerie par résonance magnétique cérébrale différents types d'ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive	45
Figure 7: Algorithme clinique des ataxies cérébelleuses.....	48
Figure 8: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose	59
Figure 9 : Image de chromatogramme	60
Figure 10: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire	64
Figure 11: Répartition des patients selon l'âge.....	65
Figure 12: Répartition des patients selon le sexe.....	66
Figure 13: La répartition des familles selon l'origine géographique	66
Figure 14: Répartition des familles selon les groupes ethniques.	67
Figure 15: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes	69
Figure 16 : Arbre généalogique de la 6 ^{ème} famille.....	77
Figure 17 : image des pieux creux chez un patient atteint de l'ataxie de Friedreich.....	78
Figure 18 :. Arbre généalogique de la 2 ^{ème} famille.....	79
Figure 19 : Arbre généalogique de la 3 ^{ème} famille.....	80

Table des matières

1- Introduction.....	2
2- Objectifs	4
2.1. Objectif général :.....	4
2.2. Objectifs spécifiques :	4
3- Généralités	6
3.2 Epidémiologie	6
3.3. Rappel anatomophysiologique.....	6
3.3.1. Le cervelet.....	6
<i>Situation:</i>	6
<i>Fonctions générales</i>	7
<i>Morphologie externe</i>	9
<i>Morphologie interne</i>	9
3.3.2. Le tronc cérébral.....	17
3.3.3. La moelle spinale.....	18
3.4. Diagnostic	21
4.1. Diagnostic positif :	21
4.1.1 Examen clinique :.....	21
4.2. Diagnostic Différentiel :	31
5- Méthodologie	34
5-1- Cadre et lieu d'étude:	34
5.2. Type et période d'étude:	34
5.3. La Population d'étude:	34
5.4. L'échantillonnage:.....	34
5.4.1. Critères d'inclusion:	34
5.4.2. Critères de non inclusion:	35
5.5 La procédure de collecte des données	35
5.5.1 Enrôlement	35
5.6. Variables:	41

5.7. Traitement et analyse des données:.....	41
5.8. Contraintes de l'étude:.....	41
5.9. Considérations éthiques :.....	41
6. Résultats.....	44
6.1. Epidémiologie	44
6.1.1. Fréquence	44
6.1.2 Age des patients	45
6.1.3 Sexe.....	46
6.1.4.....	46
6.1.5 Groupe ethnique	47
6.2 Examen clinique.....	47
6.2.1 Age de début des symptômes.....	47
6.2.2 Motif de consultation.....	48
6.2.3 Signes cliniques.....	48
6.3. Examens paracliniques	49
6.3.1 Résultat de l'imagerie cérébrale.....	49
6.3.2. Résultat de la consultation ophtalmologique.....	50
6.3.3. Résultat de la consultation oto-rhino-laryngologique.....	50
6.3.4. Résultat de l'électroneuromyographie	51
6.3.5. Résultat de la biologie	51
6.4. Résultats génétiques	52
6.5. Traitement	53
6.5.1 Traitement médicamenteux	53
6.5.2 Psychothérapie	54
6.7. Observations	55
Observation 1:.....	55
Observation 2 :.....	57
Observation 3 :.....	58
7. Discussion.....	61

8. Conclusion et perspectives	65
9. Recommandations	67
Références.....	69
Annexes	74
FICHE SIGNALITIQUE	85
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	87

INTRODUCTION

1- Introduction

Les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives (ARCA) constituent un groupe hétérogène de pathologies neurodégénératives liées à une atteinte du cervelet et/ou des voies spinocérébelleuses. Elles sont les plus fréquentes parmi les ataxies cérébelleuses héréditaires, dominées par l'ataxie de Friedreich [1]. Elles se caractérisent par un syndrome cérébelleux qui se traduit notamment par des troubles de la marche et de l'équilibre. De nombreuses formes d'ataxie spinocérébelleuses autosomiques récessives restent peu connues, et des études sont en cours afin de mieux les caractériser [2,3,4].

Le tableau clinique est dominé par une ataxie cérébelleuse éventuellement associée à d'autres symptômes neurologiques et/ou extra-neurologiques, habituellement responsable d'un handicap majeur avant l'âge de 30 ans. L'imagerie cérébrale montre la présence d'une atrophie cérébelleuse, souvent exclusivement vermienne, et/ou une atteinte du tronc cérébral, mais l'atrophie peut être discrète et être interprétée comme normale au début de la maladie. On retrouve une atrophie spinale dans certains cas comme dans l'ataxie de Friedreich. Le diagnostic est fondé sur l'interprétation de l'arbre généalogique, l'âge de début, les signes cliniques et paracliniques mais aussi et surtout sur les résultats des tests génétiques.

Un nombre important d'études épidémiologiques a été réalisé au cours de ces dernières années, les plus importantes séries étant européennes et asiatiques [5]. Cependant il y a une grande incertitude concernant la distribution mondiale des ataxies cérébelleuses héréditaires ainsi que leur prévalence [5].

Compte tenu de la rareté des études sur les ARCAs en Afrique en général [6] et en Afrique sub-saharienne [7] en particulier et leur impact négatif sur la qualité de vie des patients et de leurs familles, nous avons jugé nécessaire de mener cette étude pour définir le spectre clinique, paraclinique et génétique de ces maladies au Mali.

OBJECTIFS

2- Objectifs

2.1. Objectif général :

- Décrire les aspects cliniques, paracliniques et génétiques des ARCAs dans le Service de Neurologie du CHU « Point G ».

2.2. Objectifs spécifiques :

- Caractériser les différentes formes cliniques d'ARCA rencontrées dans le Service de Neurologie du CHU « Point G » ;
- Identifier le désordre génétique sous-jacent.

GENERALITES

3- Généralités

3.1. Définition :

Les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives (ARCAs) constituent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives très rares impliquant à la fois une atteinte du système nerveux central et périphérique et, dans certains cas, une atteinte d'autres systèmes et organes. Elles sont caractérisées par une dégénérescence ou une anomalie du développement du cervelet et de la moelle spinale, et apparaissent dans la majorité des cas avant l'âge de 20 ans [8].

3.2 Epidémiologie

Les ARCAs sont les plus fréquentes des ataxies cérébelleuses héréditaires. Leur prévalence est de l'ordre de 3,6/100000 au Portugal, 5,3/100000 en France et 2,3/100000 en Norvège [5]. L'âge de début des ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives est le plus souvent avant l'âge de 30 ans [9,10,11,12,13].

Dans une étude réalisée au Maroc en 2016 l'âge moyen de début était de 14 ans avec des extrêmes allant de 2 à 43 ans.

L'ataxie de Friedreich est de loin la plus fréquente des ARCAs en France, en Europe et dans le monde. Sa fréquence est de l'ordre de 1/50 000 dans les populations caucasiennes [14,15,16]. Elle représente 25% des ARCAs. L'ataxie télangiectasie est la plus commune des ARCAs après l'ataxie de Friedreich avec une prévalence de 1/40 000 à 1/100000 [17,18], suivie de l'ataxie cérébelleuse à début précoce avec normalité des réflexes ostéotendineux (1/100 000).

3.3. Rappel anatomophysiologique

3.3.1. Le cervelet

Situation:

Il est situé dans la fosse crânienne postérieure ou fosse cérébelleuse de la boîte crânienne. Il est disposé sous une forte toile fibreuse dépendant de la dure-mère appelée tente du cervelet. Il est recouvert par les 3 méninges classiques. Il est entouré par l'espace sous-arachnoïdien contenant le liquide céphalo-rachidien.

Autour du cervelet, cet espace constitue des cavités plus vastes appelées citernes. Dans cet espace étroit et rigide, les pathologies expansives de type vasculaires, infectieuses et surtout, tumorales ont un retentissement rapide sur le tronc cérébral.

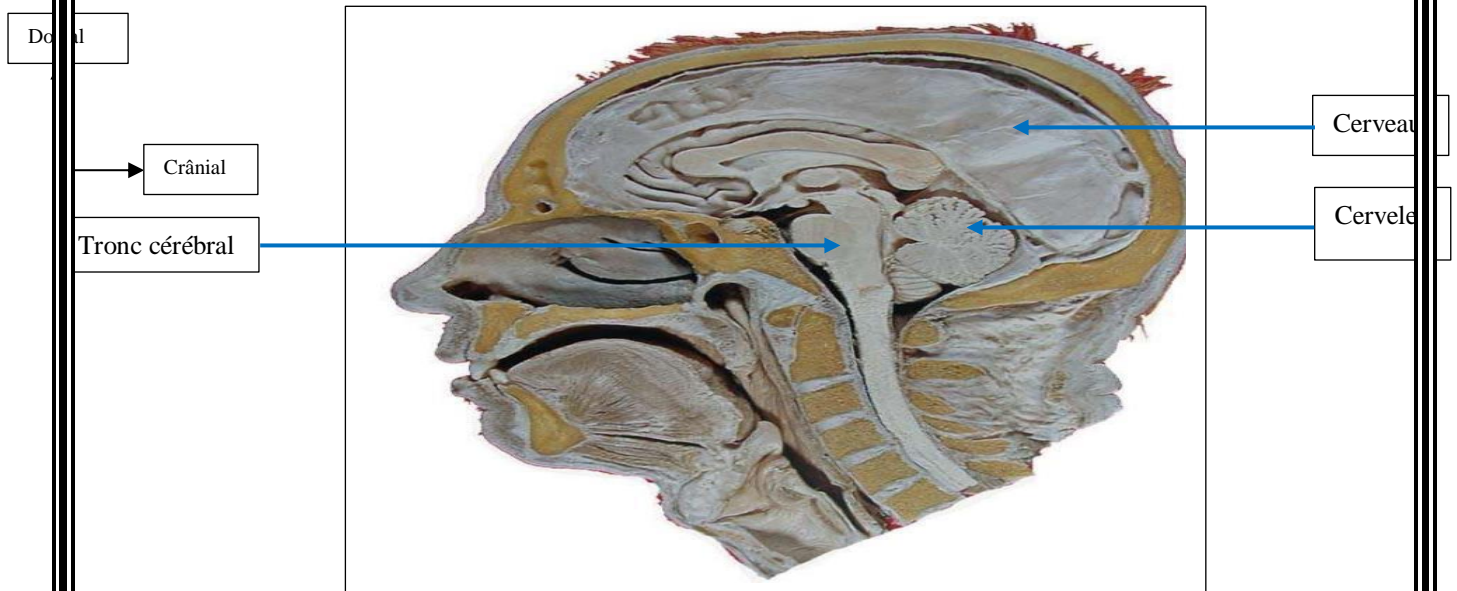


Figure 1: cervelet coupe-sagittale

Fonctions générales

Le cervelet est un centre nerveux régulateur de la fonction motrice, au sens large du terme (mouvement, posture, équilibre). Il reçoit des informations de tous les segments du névraxe (moelle épinière, tronc cérébral, cerveau). Il traite ces informations pour donner, aux programmes moteurs du mouvement, une organisation chronologique et somatotopique (organisation temporo-spatiale). Il assure ainsi la régulation : des activités musculaires du mouvement volontaire global, des activités musculaires toniques de la posture, des activités musculaires réflexes du maintien de l'équilibre [3,19,20].

Développement et subdivision fonctionnelle (Phylogénèse)

Au cours de l'évolution des lignées animales on distingue l'apparition successive de 3 parties différentes au niveau du cervelet : l'archéocérébellum, le paléocérébellum et le néocérébellum.

- Archéocerebellum: Ce cervelet a fait son apparition pour la première fois chez les poissons. L'archéocerebellum est formé d'un nodule médian accompagné de deux parties latérales appelées flocculus. L'ensemble constitue le lobe flocculo-nodulaire. Fonctionnellement il est en rapport avec les voies nerveuses de l'équilibration. Il est aussi présent et fonctionnel chez l'homme [21].

- Le paléocerebellum. Il se superpose progressivement au précédent chez les amphibiens (anciennement appelés Batraciens), les reptiles et les oiseaux. Il comprend surtout la partie axiale du cervelet appelé vermis. Fonctionnellement le paléocerebellum est en connexion avec la moelle spinale et le tronc cérébral. Il participe aux régulations des activités musculaires de la posture (statique et dynamique), par adaptation du tonus musculaire. Il est aussi présent et actif chez l'homme.

- Le néocérébellum. Il se superpose progressivement aux précédents (qui sont conservés et fonctionnels) chez les mammifères. Il est spécialement volumineux chez les primates et surtout chez l'homme.

Il est constitué par les hémisphères cérébelleux. Au plan fonctionnel, il assure la régulation des activités musculaires du mouvement volontaire global.

Morphologie externe

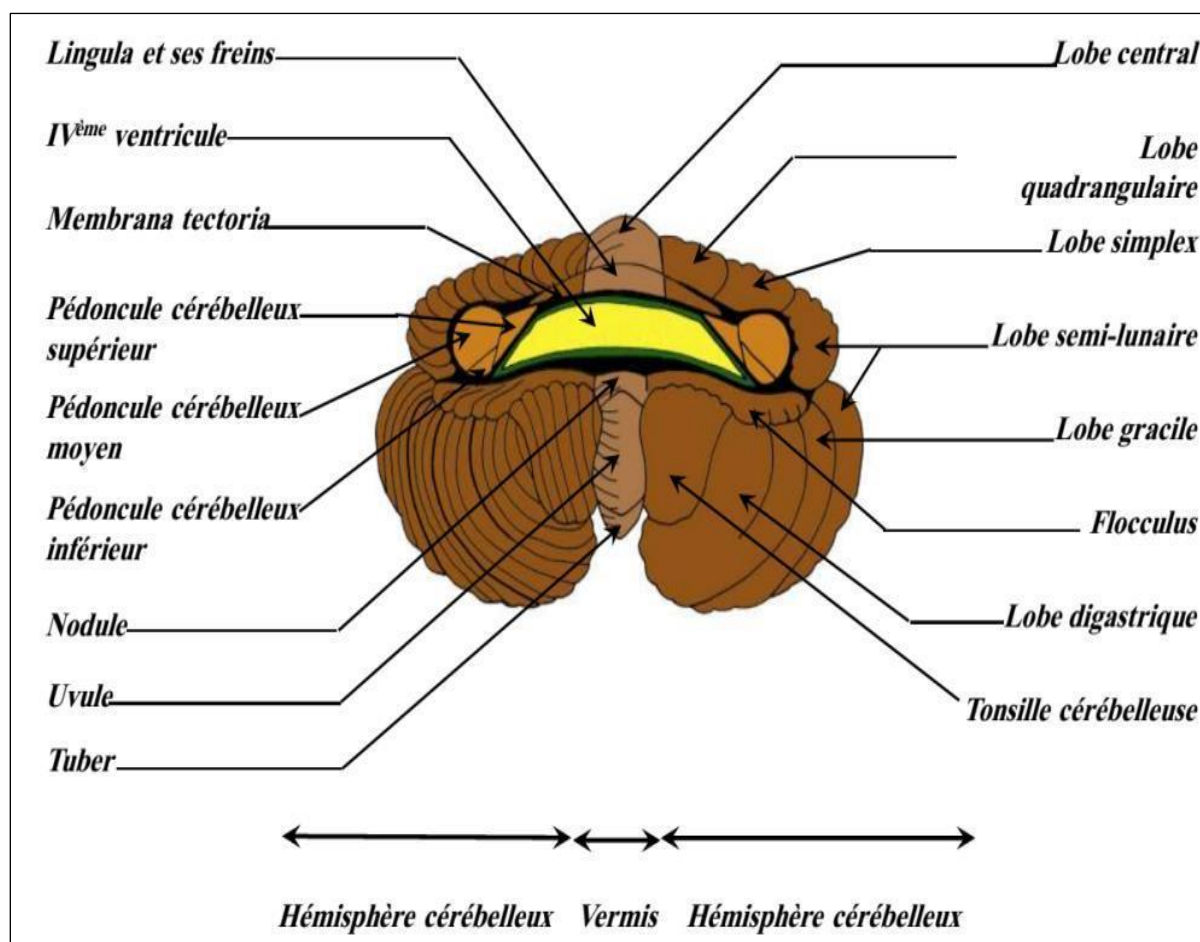


Figure 2 : cervelet vue antérieure

Comme son nom l'indique c'est une sorte de petit cerveau qui est situé à la face postérieure du tronc cérébral. Il est en connexion avec le bulbe, le pont et le mésencéphale par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux inférieur, moyen et supérieur.

Il est composé d'un lobe médian appelé vermis et de deux lobes latéraux très volumineux, les hémisphères cérébelleux ou lobes cérébelleux. Il existe en plus un petit lobe antérieur à disposition transversale appelé lobe flocculo-nodulaire.

Morphologie interne

Le tissu nerveux du cervelet se présente sous 3 aspects :

- une substance grise périphérique, très plissée, appelée écorce cérébelleuse
- une substance blanche, en situation profonde.

- des noyaux gris centraux de substance grise.
- l'écorce du cervelet : les cellules principales de l'écorce sont de grandes cellules en forme de poire, appelées cellules de Purkinje. Elles sont en relation synaptique avec les fibres nerveuses afférentes au cervelet et avec des cellules d'association.
- la substance blanche : elle contient les fibres nerveuses myélinisées. Certaines sont efférentes. Ce sont les axones des cellules de Purkinje. Elles se rendent aux noyaux gris du cervelet. D'autres fibres sont afférentes, elles viennent de toute la hauteur du névraxe : moelle épinière, tronc cérébral et cerveau. Elles s'articulent avec les dendrites des cellules de Purkinje.
- les noyaux gris centraux : ils sont au nombre de 4 de chaque côté de la ligne médiane :
 - le noyau du toit ou noyau fastigial appartient au système de l'archéocerebellum
 - le globulus et l'embolus sont des noyaux gris qui appartiennent au système du paléocerebellum.
 - le noyau dentelé (appelé aussi noyau denté) situé au milieu de chaque hémisphère cérébelleux, appartient au système du néocerebellum [3,20].

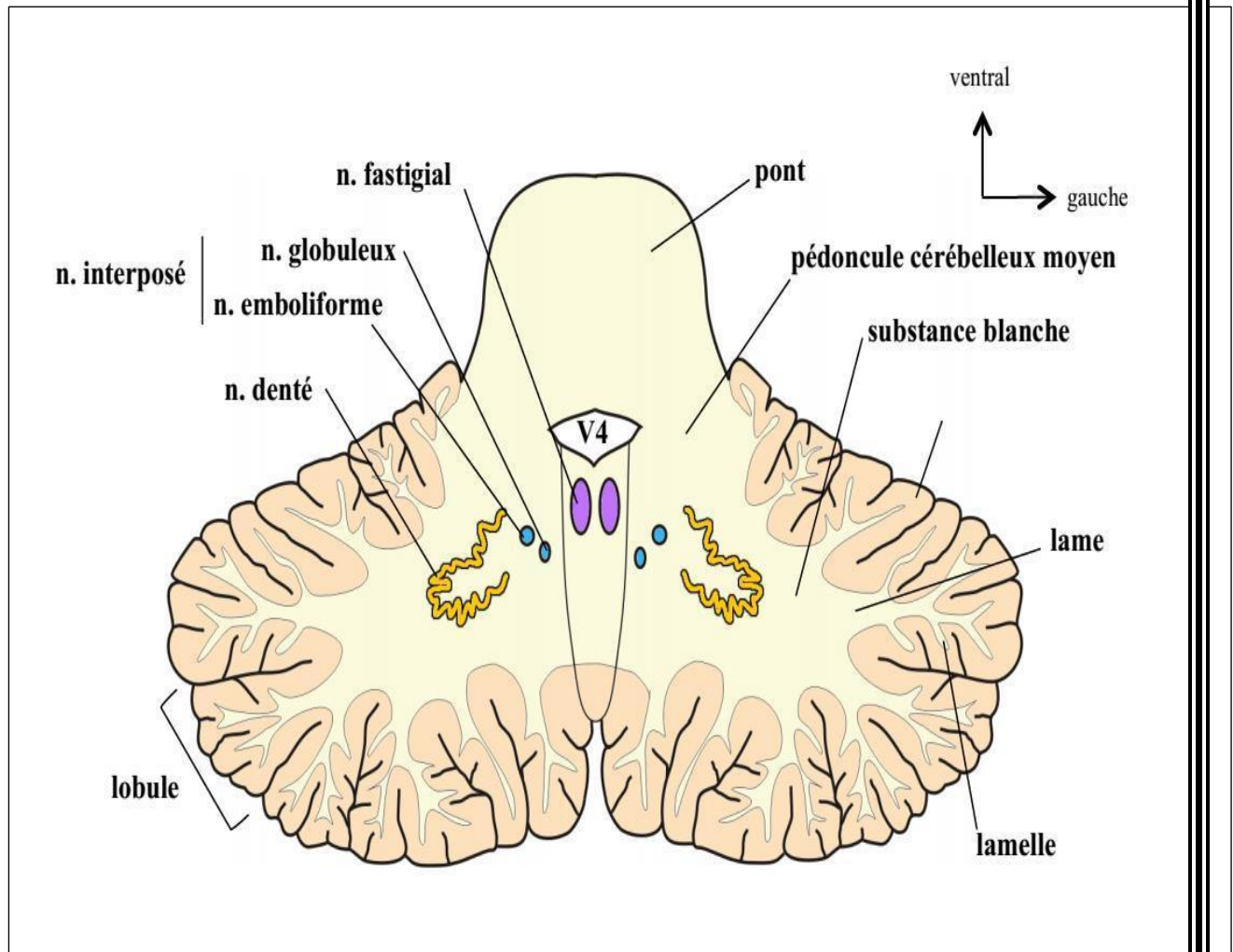


Figure 3 : Structure du cervelet coupe horizontale

Systématisation et fonctions du cervelet

Systematisation de l'archécerebellum :

Cette portion du cervelet assure la régulation des mécanismes musculaires qui permettent le contrôle de l'équilibre. L'information sensorielle se rapportant à l'équilibre provient des plages cellulaires sensorielles de l'appareil vestibulaire (crête acoustique des canaux semi-circulaires et macules acoustiques du saccule et de l'utricule, la lésion de ces appareils provoque une ataxie vestibulaire, avec signe de Romberg). Les neurones qui font suite à ces corpuscules sensitifs voyagent dans le nerf vestibulaire (VIII^{ème} paire crânienne) qui pénètrent dans la moelle allongée pour atteindre le noyau vestibulaire. Le noyau vestibulaire, situé dans les angles latéraux du 4^{ème} ventricule, est en fait constitué lui-même de

plusieurs noyaux accolés. Les fibres nerveuses qui quittent ce noyau, pénètrent dans le cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur et atteignent le cortex du lobe flocculo-nodulaire. Les neurones suivants atteignent le noyau du toit (du toit du 4ème ventricule) ou noyau fastigial, puis se réfléchissent à nouveau dans le pédoncule cérébelleux inférieur pour retourner au noyau vestibulaire. Le noyau vestibulaire donne alors dans la moelle deux voies extrapyramidales, le faisceau vestibulo-spinal direct et le faisceau vestibulo-spinal croisé. Il est logique de penser que la destinée de ces fibres motrices extrapyramidales concerne en définitive la modulation des activités musculaires qui sont impliquées dans le maintien de l'équilibre, très principalement les muscles axiaux (muscles spinaux), muscles des ceintures et des membres inférieurs. Ce système peut être appelé : voie extrapyramidale archéo - motrice (notion d'ataxie cérébelleuse).

Physiopathologie et séméiologie de l'archéo-cérébellum :

Oscillations à la station debout, tendance à la chute. Cette instabilité est aggravée par la position des pieds rapprochés (marche en « tandem » impossible). Marche irrégulière avec jambes et bras écartés. La marche est ébrieuse, en zig - zag. Essais de correction permanente de l'équilibre par la contraction des muscles antérieurs des jambes appelée « la danse des tendons ».

- Systématisation du paléocerebellum (Vermis)

Cette portion correspond au vermis et à la partie adjacente des lobes latéraux. Le paléocerebellum assure la régulation des contractions musculaires qui concernent les activités posturales, statiques et dynamiques (c'est-à-dire, au cours du mouvement). Ce sont des activités motrices automatiques. Les voies d'information périphériques, afférentes au cervelet, sont le faisceau spinocérébelleux direct ou ancien faisceau de Fleischsig (pour les membres inférieurs et le tronc) et le faisceau spinocérébelleux croisé ou ancien faisceau de Gowers (pour les membres supérieurs). Ces voies informent le cervelet de l'état du tonus musculaire périphérique. Elles apportent les informations

proprioceptives nécessaires aux modulations du tonus musculaire dans l'exécution du mouvement normal (support postural du mouvement).

Le faisceau spinocérébelleux direct pénètre dans le cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur et atteint le cortex cérébelleux de la région vermiennne. Les neurones suivants se réfléchissent sur le globulus et l'embolus.

Ils s'articulent à ce niveau avec des neurones éfférents qui quittent le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur et atteignent le noyau rouge (paléorubrum). Ce dernier donne naissance à une voie motrice extrapyramidale (faisceau rubro-spinal) qui descend verticalement dans le tronc cérébral après croisement de la ligne médiane, puis dans la moelle épinière. Le faisceau spinocérébelleux croisé monte verticalement dans le tronc cérébral et pénètre dans le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur, se réfléchit au niveau du cortex de la région vermiennne, puis au niveau des noyaux gris centraux : globulus et embolus. Comme pour les précédents, les voies éfférentes quittent le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur et atteignent le paléo-rubrum, qui donne le faisceau rubro-spinal. On peut formuler l'hypothèse que cette voie motrice extrapyramidale est impliquée dans l'innervation des muscles qui participent au maintien du support postural des segments de membres au cours du mouvement, c'est à dire très principalement aux groupes musculaires mono-articulaires.

En complément de ce système, il existe une seconde voie extrapyramidale, concernant la motricité automatique, provenant du striatum, et se projetant sur les noyaux sous-opto-striés et sur la réticulée facilitante (réticulée pontique) qui donne dans la moelle le faisceau réticulo-spinal médian. Ce système peut être appelé : voie extrapyramidale paléomotrice.

Physiopathologie et sémiologie du paléocerebellum :

Hypotonie cérébelleuse avec troubles du tonus postural: Il existe une inefficacité des muscles antagonistes du mouvement. L'hypotonie des antagonistes se traduit par l'amplitude des mouvements passifs (ballant des avant-bras, des mains, avec

sensation de main de caoutchouc). Elle se recherche par la manœuvre de Stewart Holmes : flexion contrariée des avant-bras, contre forte résistance. Le relâchement soudain de la résistance entraîne une exagération de la flexion, et le patient se frappe la poitrine [3,20].

Perte des réflexes normaux de la posture : le patient ne décolle pas les talons du sol en s'accroupissant.

- Systématisation du néocérébellum.

Ce système, constitué principalement par les hémisphères cérébelleux, assure la régulation du déroulement du mouvement volontaire global. L'information du projet moteur provient de l'aire motrice supplémentaire et des aires motrices associatives. L'ensemble de ces aires extrapyramidales corticales donne les voies cortico-pontiques (faisceaux fronto-pontique, temporo-pontique, pariéto-pontique). Les axones de ces voies atteignent le pont et font synapse avec le corps cellulaire des neurones ponto-cérébelleux, à disposition transversale. Ces derniers pénètrent dans le néocérébellum par le pédoncule cérébelleux moyen et atteignent le cortex des hémisphères cérébelleux. Ils se réfléchissent sur le noyau dentelé. A ce stade, les fibres nerveuses quittent le cervelet par les pédoncules cérébelleux supérieurs et constituent deux boucles de rétro - action.

-Boucle de régulation du mouvement volontaire global :

Les fibres efférentes du cervelet retournent au cerveau par le pédoncule cérébelleux supérieur, les unes par trajet récurrent direct, les autres par réflexion sur le néo - rubrum. Elles font relai dans les noyaux moteurs du thalamus (noyaux latéro - ventraux antérieur et intermédiaire). Elles atteignent les petites cellules pyramidales de l'aire 4 du cortex cérébral, dont les axones descendent dans le névraxe à l'intérieur de la voie pyramidale

Ces fibres se mêlent aux fibres pyramidales qui proviennent de l'aire 4 et traversent ainsi la capsule interne. Elles atteignent les noyaux réticulaires inhibiteurs de la moelle allongée. C'est la voie cortico - réticulo - spinale à fonction inhibitrice.

Ainsi, un foyer hémorragique dans la capsule interne ou un infarctus cortical, entraîne l'interruption des fibres motrices pyramidales (paralysie motrice) et des fibres cortico - réticulo - spinales (incluses dans le faisceau pyramidal). Ces dernières sont inhibitrices du réflexe myotatique et leur interruption est responsable de la spasticité (Pierrot - Desilligny).

On voit ainsi que la structure de la voie pyramidale est hétérogène. Elle contient des fibres qui proviennent de cellules motrices différentes (grandes et petites cellules pyramidales).

Globalement, il existe là une boucle d'organisation préliminaire et de régulation du mouvement volontaire, dont l'activité (enregistrable en neuro - physiologie) précède le déroulement apparent du mouvement.

-Boucle de régulation des activités musculaires cervico - faciales

Une seconde boucle se déroule uniquement au niveau du tronc cérébral, régulant les fonctions des muscles de la face, du voile du palais, du pharynx et même du diaphragme. Les fibres efférentes du néo - cervelet gagnent le néo - rubrum controlatéral, puis l'olive de la moelle allongée (olive bulbaire), par le faisceau tégumental central (Faisceau central de la calotte).

Les fibres efférentes forment le faisceau olivo - cérébelleux qui fait retour au néocérébellum. Cet ensemble est appelé « triangle de Guillain - Mollaret ». Une lésion sur son trajet, derrière l'olive ou au niveau du faisceau central de la calotte (faisceau tégumental central) se traduit par des myoclonies du voile du palais (exemple: Syndrome de Wallenberg).

➤ Physiopathologie et séméiologie du néocérébellum :

Troubles de l'exécution des mouvements volontaires globaux par perte de l'organisation temporo - spatiale du mouvement :

Troubles dans l'espace :

- dysmétrie avec hypermétrie (test de l'index porté sur la pointe du nez).

- asynergie : mauvaise coordination motrice. Le mouvement n'est plus lié. Il est décomposé. De plus, il existe une mauvaise répartition du tonus dans les muscles antigravitaires.

Troubles dans le temps :

- dyschronométrie : retard à la mise en route et à l'arrêt du mouvement.
- adiadococinésie : impossibilité de faire des mouvements associés rapides, en raison de la désynchronisation temporo - spatiale (épreuve « des marionnettes »).
- tremblement intentionnel : Il est important dans la posture et dans le mouvement, avec majoration émotive. Il est absent au repos.

➤ Pathologie générale du Cervelet :

Qu'elle soit diffuse ou en foyer, la pathologie du Cervelet ne respecte pas étroitement les subdivisions systématiques décrites ci - dessus. La pathologie dégénérative ou expansive concerne la totalité de l'organe, par lésion directe ou compressive, mais on retrouve dans le syndrome global, les éléments déjà décrits. De ce fait, le syndrome cérébelleux se caractérise globalement par l'association des :

- troubles de l'équilibre
- troubles du tonus musculaire postural, avec hypotonie
- troubles de l'exécution du mouvement global

En conséquence, le patient cérébelleux a des gestes maladroits (il se cogne, laisse tomber les objets etc..). Il exécute difficilement les gestes fins et précis. Son écriture est irrégulière dans le sens horizontal (espace entre les mots) et dans le sens vertical (amplitude des lettres). Sa parole est aussi irrégulière, lente et accélérée, souvent explosive.

En considérant l'organisation de chacune des 3 parties du cervelet on voit que les fibres à destinée cérébelleuse décrivent pour chaque système une boucle particulière qui fait retour au névraxe. Il existe ainsi une boucle de régulation cérébelleuse archéo - motrice, paléo - motrice et néo - motrice. Ces boucles assurent la régulation temporo - spatiale du mouvement, c'est à dire la

programmation somatotopique et chronologique du recrutement des muscles nécessaires au mouvement, et la régulation de leur tonus.

La disposition en boucles des grandes voies nerveuses est une organisation très générale du Système nerveux central qui fonctionne comme un système asservi, (ou systèmes subordonnés les uns aux autres) c'est à dire, avec auto-contrôle et auto-régulation.

Les boucles cérébelleuses sont les plus complexes et les plus démonstratives, mais la boucle la plus élémentaire du système nerveux central est le réflexe myotatique (boucle gamma) dans la moelle épinière.

En définitive, on voit que le cervelet est un organe régulateur de la fonction motrice, intégrant et traitant les informations qui lui proviennent soit de la moelle, soit du tronc cérébral, soit du cerveau.

3.3.2. Le tronc cérébral

C'est la partie du névraxe située au centre de la fosse crânienne postérieure au-dessus de la moelle, sous le cerveau et en avant du cervelet. C'est une portion dilatée du névraxe qui présente à décrire 3 parties qui sont, de bas en haut :

- la moelle allongée (bulbe rachidien).
- le pont (protubérance annulaire).
- le mésencéphale (pédoncules cérébraux).

En arrière entre le tronc cérébral et le cervelet on trouve le 4^{ème} ventricule.

Les nerfs crâniens naissent presque tous du tronc cérébral, à l'intérieur de la boîte crânienne. Ils quittent la cavité crânienne en traversant les trous de la base du crâne, pour atteindre leur destination, c'est à dire, les régions de la tête et du cou. Ils ont donc un segment de trajet intracrânien et un segment extra-crânien. Ils sont en tout point comparables, par leur structure, aux nerfs spinaux et contiennent pour la plupart des fibres motrices, des fibres sensibles, des fibres végétatives. Quelques-uns d'entre eux sont purement sensoriels. Ils sont au nombre de 12 de chaque côté numéroté de I à XII (12 paires).

3.3.3. La moelle spinale

C'est un long cordon cylindrique de tissu nerveux aplati d'avant en arrière situé dans le canal vertébral. Elle débute au-dessus de la première vertèbre cervicale jusqu'à la deuxième vertèbre lombaire. Elle mesure en moyenne 45 cm de long chez l'adulte contre 70 cm pour le canal rachidien et pèse une trentaine de grammes.

La moelle présente deux renflements : un renflement cervical avec comme segment médullaire C5 à T1 et un renflement lombaire (T10-L1) qui correspondent à la naissance des plexus avec une plus grande densité de neurones destinés aux membres (plexus brachial et plexus lombo-sacré).

Entre ces deux intumescences (renflements) on trouve la moelle thoracique contenant moins de neurones et donc de diamètre plus réduit. L'épiconne (segment médullaire L5 à S2) est la partie de la moelle située sous le renflement correspondant à l'innervation des membres inférieurs et du petit bassin.

Le cône médullaire ou terminal, (segment médullaire S3 au coccyx) fait suite à l'épiconne. Il répond aux vertèbres L1 et L2 et correspond à l'innervation du périnée. C'est l'extrémité inférieure de la moelle.

Il existe 31 paires de nerfs spinaux qui naissent de la moelle épinière. Ils possèdent près de la moelle deux racines. La racine dorsale, sensitive, est pourvue d'un ganglion spinal dans lequel se trouvent les corps cellulaires des neurones sensitifs (cellules en T). La racine ventrale, motrice, contient le cylindraxe des neurones moteurs. Le nerf spinal ainsi constitué est donc un nerf mixte. En raison de la croissance différentielle de la moelle épinière et du canal vertébral, la disposition des racines, dans ce canal, varie selon le niveau considéré. Au niveau cervical, les racines sont pratiquement horizontales.

Elles deviennent progressivement de plus en plus obliques le long de la moelle thoracique puis de plus en plus verticales au niveau de la moelle lombo-sacrée. Enfin, à ce niveau, les nerfs spinaux descendent verticalement sous la moelle dans le cul-de-sac dural. L'ensemble de ces racines nerveuses lombo – sacrées

constituent les nerfs de la queue de cheval. Ils sont responsables de la motricité et de la sensibilité des membres inférieurs, des sphincters et du périnée.

Globalement, la moelle épinière donne naissance à 8 nerfs spinaux cervicaux (de C1 à C8), 12 nerfs spinaux thoraciques (T1 à T12), 5 nerfs spinaux lombaires (L1 à L5), 5 nerfs spinaux sacrés (S1 à S5), un nerf spinal coccygien (C1).

La substance grise située autour du canal de l'épendyme, est formée par les corps cellulaires des neurones, leurs dendrites et leurs synapses. C'est le centre nerveux de la moelle. Cette substance grise, à la coupe, à la forme d'un papillon, permettant de reconnaître des expansions antérieures appelées cornes ventrales qui ont une fonction motrice, et des expansions postérieures appelées cornes dorsales qui ont une fonction sensitive. De part et d'autre du canal de l'épendyme se trouvent la commissure grise antérieure et la commissure grise postérieure.

La substance blanche est formée par les fibres nerveuses recouvertes de leurs gaines et groupées en faisceaux. Les fibres sensibles montent dans la moelle vers les centres supérieurs. Les fibres motrices descendent vers les motoneurones. La substance blanche est donc une zone de passage. On distingue dans la substance blanche un certain nombre de territoires, appelés : cordons ventraux, latéraux et dorsaux.

La surface de la moelle épinière est parcourue par des sillons verticaux. Le plus large placé sur la face ventrale est appelé fissure médiane ventrale. Sur la face dorsale, il existe un sillon médian dorsal. Enfin, latéralement il existe des sillons collatéraux ventraux et dorsaux

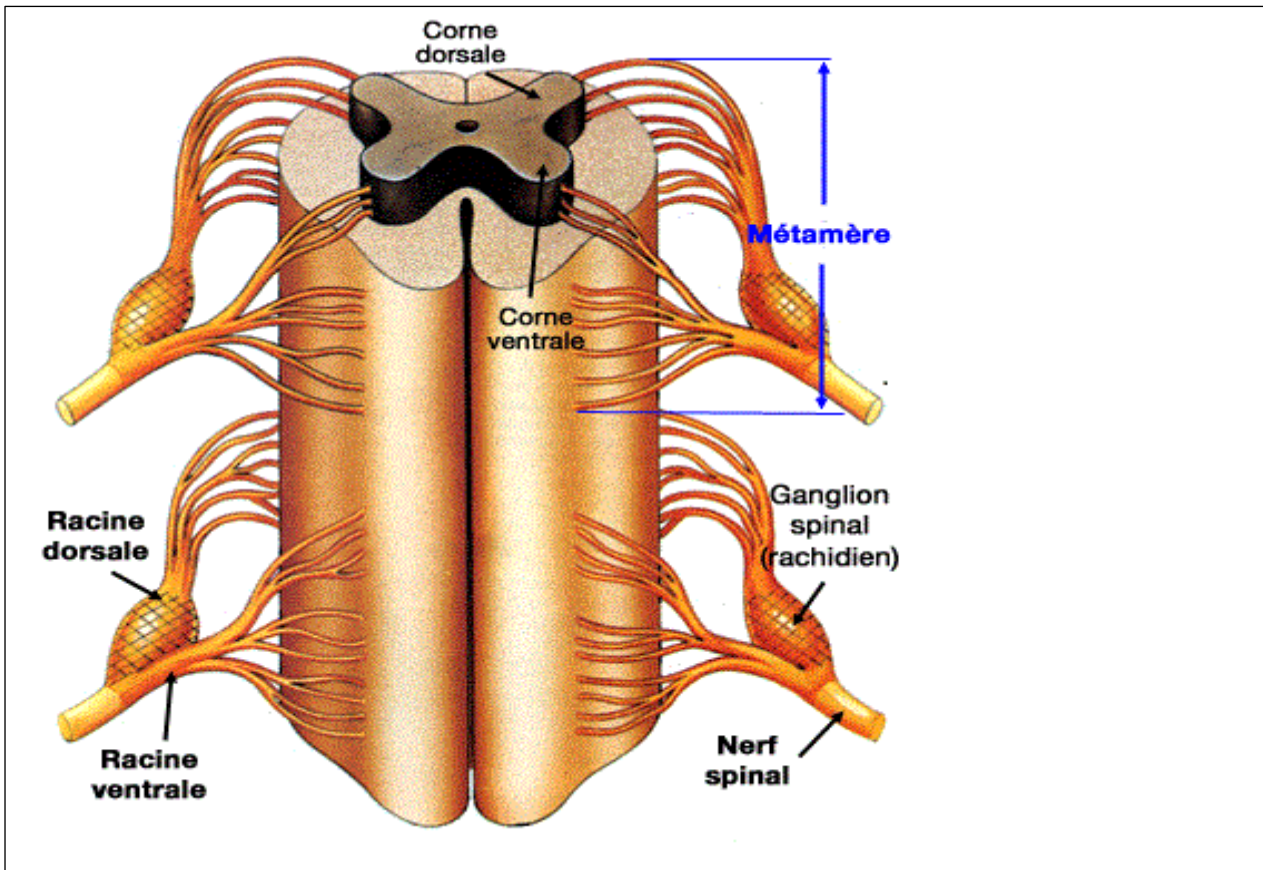


Figure 4 : moelle spinale vue antérieure et transversale

3.4. Diagnostic

4.1. Diagnostic positif :

4.1.1 Examen clinique :

- Interrogatoire :

L'histoire permet de préciser l'âge de début et de dresser l'arbre généalogique de la famille qui apporte des éléments importants comme une notion de cas similaire, les éventuels âges de décès des ascendants.

Les ARCAs atteignent préférentiellement les individus âgés de moins de 30 ans, bien que l'apparition d'une ataxie cérébelleuse jusqu'à l'âge de 60 ans n'exclut pas une ARCA. Ils peuvent se manifester de façon très variable d'un individu à un autre, y compris au sein d'une même famille.

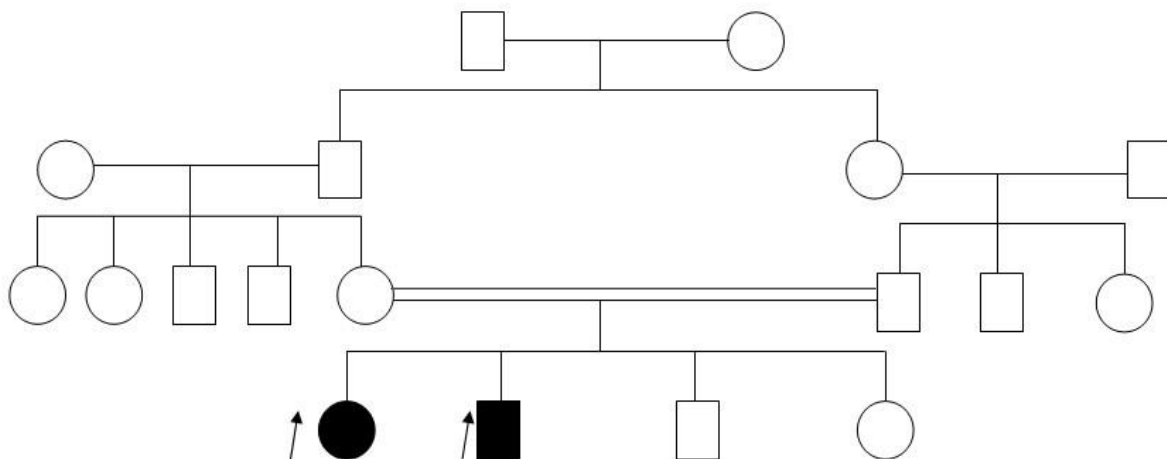
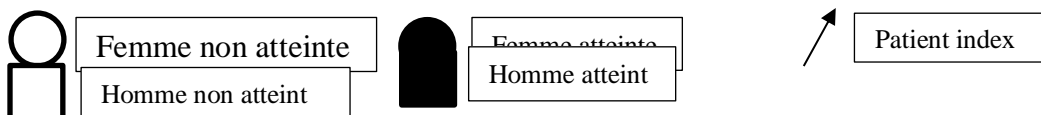


Figure 5 : pédigrée de transmission autosomique récessive



Un pédigrée montrant le mode de transmission autosomique récessive, la flèche indique le patient index, les individus avec remplissage noir sont ceux atteints, les trois premières générations ne sont pas atteintes, saut de génération dans la transmission autosomique récessive.

Examen physique :

➤ Troubles de l'équilibre et de la marche :

Il est difficile pour le malade de se maintenir debout. Le malade debout tant à écarter les pieds : élargissement du polygone de sustentation. Les pieds joints des oscillations apparaissent en tous sens non aggravées par la fermeture des yeux (signe de Romberg négatif) sauf si une atteinte sensitive est associée, ce qui est souvent le cas dans les syndromes cérébelleux héréditaires. Dans certaines formes on observe une contracture incessante des tendons des jambiers antérieurs « danse des tendons ». Pour maintenir l'équilibre le malade écarte les jambes et les bras lors de la marche, les pas sont irréguliers, la démarche est ébrieuse, et la marche en Tandem est impossible. En fonction du degré de l'atteinte, nous pouvons avoir une instabilité au demi-tour, une difficulté à s'arrêter, à reculer, à tourner rapidement, à descendre des escaliers, à marcher vite ou à courir, ou, dans les formes graves, une impossibilité à maintenir la position debout et, plus tard, la position assise.

➤ **Une dysarthrie cérébelleuse :**

La parole est ralentie et retardée dans son initiation. Elle est typiquement lente, scandée, explosive et mal articulée, reflet de l'incoordination des muscles phonatoires. L'importance du souffle pour impulser le son est primordiale dans certains cas.

➤ **Le tremblement d'action :**

Est un signe fréquent, Il se manifeste quand les membres sont en activité, lors d'un geste volontaire, par exemple, en particulier en fin de mouvement. L'amplitude du tremblement augmente le plus souvent quand la personne désire effectuer un geste précis, comme écrire. Il est majoré par l'émotion. Le tremblement disparaît quand les membres reviennent au repos.

➤ **L'hypotonie :**

L'hypotonie constatée lors des mouvements passifs imprimés par l'examineur est liée à la diminution et au retard de la contraction des muscles antagonistes ; entraînant ainsi :

- une exagération de l'amplitude des mouvements imprimés au niveau des membres ;
- des réflexes rotuliens pendulaires (anormalement ample avec des oscillations) ;
- une abolition des réflexes de posture ;
- une réponse anormale à la manœuvre de Steward et Holmes (déplacement anormalement ample du bras contracté contre résistance quand on cesse brusquement d'exercer cette résistance).

➤ **Trouble des autres mouvements :**

Le mouvement est lent et retardé dans son initiation. L'amplitude du mouvement est exagérée et le geste n'atteint pas l'objet désiré ou le percute de manière excessive. Il est saccadé et manque d'harmonie. Il peut être difficile d'enchaîner rapidement des mouvements volontaires successifs. La coordination motrice est déficiente comme saisir un verre, se servir à boire, mettre des lacets, cuisiner.

➤ **Les troubles oculaires :**

Leurs manifestations diffèrent d'une ARCA à une autre, ce qui aide le clinicien à orienter le diagnostic dans la plupart des cas. Dans l'ataxie de Friedreich nous avons une atrophie optique, une télangiectasie conjonctivale dans l'ataxie télangiectasie et une rétinite pigmentaire dans l'AVED. Dans MSS c'est la cataracte qui est la manifestation oculaire la plus rencontrée.

➤ **Autres signes :**

- un syndrome pyramidal avec signe de Babinski présent, réflexes ostéotendineux vifs, une spasticité ;
- des troubles de la sensibilité profonde ;
- une neuropathie périphérique ;
- une cardiomyopathie ;

- une surdité, un syndrome extrapyramidal, un diabète, etc...

4.1.2 Examens paracliniques :

- Imagerie :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de première d'intention dans toute exploration de la fosse crânienne postérieure. Il montre une atrophie du cervelet et souvent du tronc cérébral, sauf dans certains cas comme dans FRDA, où l'atrophie intéresse uniquement la moelle spinale.

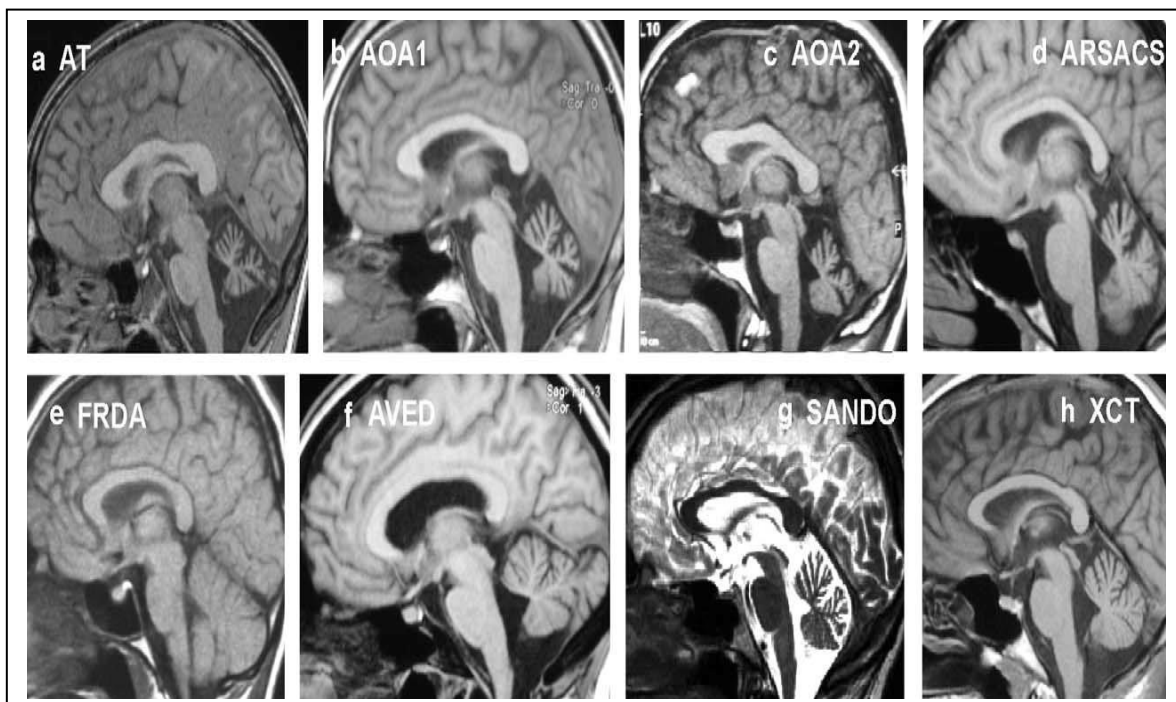


Figure 6: Coupes sagittales d'imagerie par résonance magnétique cérébrale

différents types d'ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive

a: ataxie télangiectasie (AT) : atrophie cérébelleuse marquée

b: ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1) : atrophie cérébelleuse marquée

c: ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2) : atrophie cérébelleuse marquée

d: ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) : atrophie cérébelleuse à prédominance vermienne et antéro-supérieure ;

e: ataxie de Friedreich (FRDA) : pas d'atrophie cérébelleuse patente, atrophie du cordon médullaire ;

f: ataxie avec déficit en vitamine E (AVED) : légère atrophie cérébelleuse ;

g: neuropathie sensitive ataxiante avec dysarthrie et ophtalmoplégie (Sando) : atrophie cérébelleuse marquée :

h: xanthomatose cerebrotendineuse (XCT) : légère atrophie cérébelleuse.

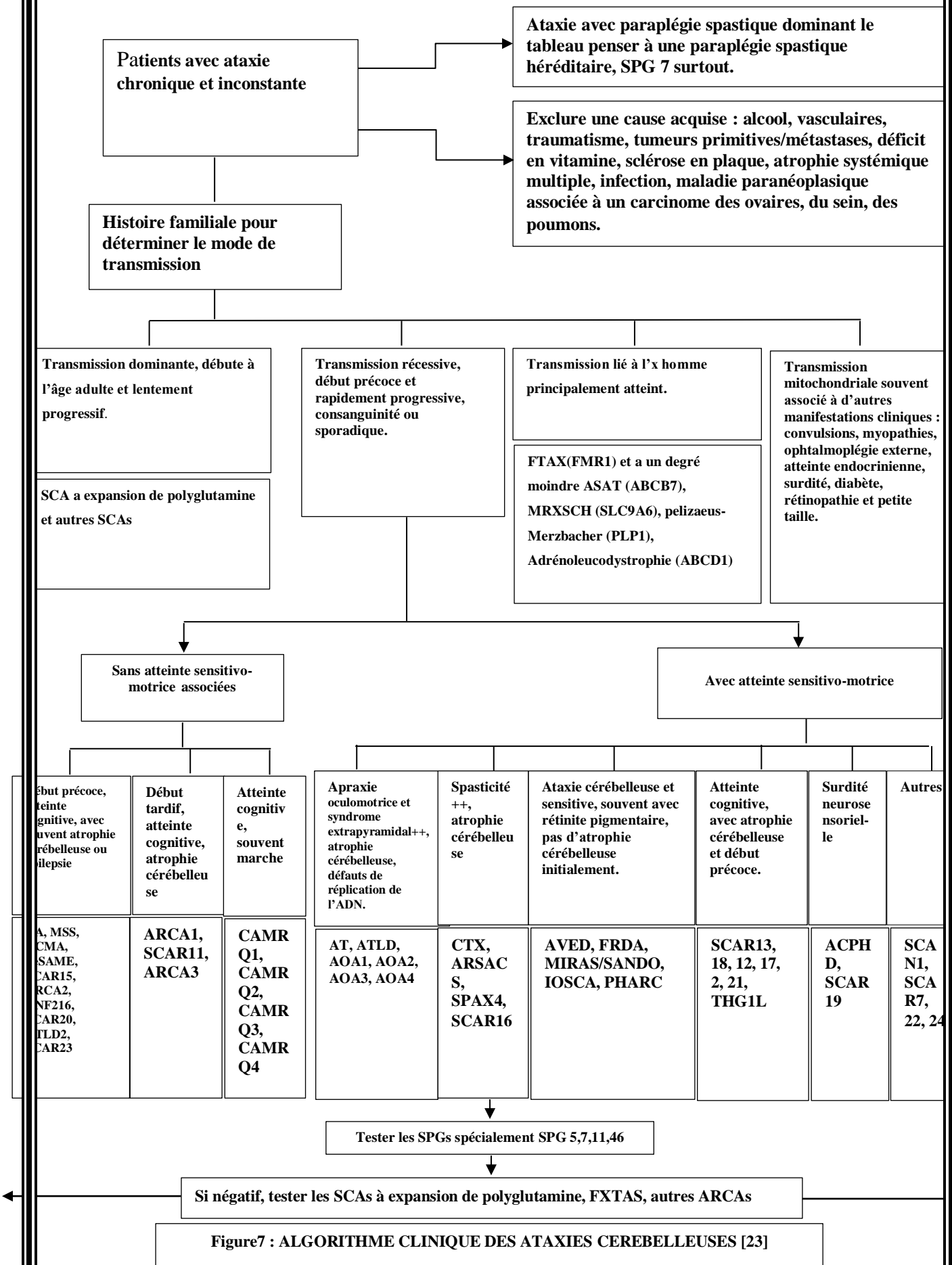
- **Biologie :**

Le dosage de la vitamine E, de l'alphafoetoprotéine, des immunoglobulines, du cholestérol, du cholestanol, de l'albumine est systématique devant tout tableau d'ARCA.

- Electroneuromyographie (ENMG):

Tableau I : Classification des neuropathies périphériques dans les ARCA: [22]

Neuropathie sensitive pure	Neuropathie périphérique sensitivo-motrice	Neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante
- ataxie de Friedreich	-ataxie télangiectasie	-ataxie autosomique récessive de la région de Charlevoix Saguenay
- ataxie avec déficit en vitamine E	-ataxie télangiectasie like	
- ataxie spinocérébelleuse de début infantile	-ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1	-xanthomatose cerebrotendineuse
	-ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2	



4.1.3 Test génétique :

De nos jours 45 gènes sont impliqués dans la survenue des ARCAs [23].

Tableau II : Localisation chromosomique et gènes impliqués dans les ARCAs.

ARCAs	Locus	Gènes	Protéines	Caractéristiques cliniques
CTX	2q35	CYPA1	Sterol 27-hydroxylase	Démence, parésie, athérosclérose, cataracte, cholestanol ↑, variable atrophie cérébelleuse, atrophie cérébelleuse ou cérébrale Leucodystrophie.
AVED	8q13	TTPA	Protéine de transfert de l'α Tocophérol	Aréflexie, signe de Babinski, troubles de la sensibilité profonde, tremblement de la tête, vitamine E.
AT	11q22	ATM	Phosphatidylinositol 3-kinase-type	Télangiectasies, apraxie oculomotrice, atrophie cérébelleuse, déficit immunitaire, prédisposition aux cancers, instabilité chromosomique, αfoetoprotéine ↑.
FRDA	9q13	FXN	Fraxine	Aréflexie, signe de Babinski, troubles de la sensibilité profonde, cardiomyopathie.
ATLD	11q21	MRE11	MRE11	Atrophie cérébelleuse, apraxie oculomotrice, mouvements choréiques et dystoniques des mains, microcéphalie, instabilité chromosomique.
ARSACS	13q12	SACS	sacsine	Syndrome pyramidal, atrophie cérébelleuse, striations rétiniennes, neuropathie sensitivomotrice.
AOA1	9p13	APTX	Aprataxine	Apraxie oculomotrice, neuropathie axonale sensitivo-motrice, chorée, dystonie, retard mental, hypercholestérolémie, hypoalbuminémie.
SCAN1	14q31	TDP1	Tyrosyl-DNA	Proche d'AOA1, atrophie cérébelleuse,

			phosphodiesterase 1	neuropathie sensitivo-motrice, hypercholestérolémie, hypoalbuminémie.
Ataxie de Cayman	19p13	ATCAY	caytaxine	retard psychomoteur, ataxie cérébelleuse non progressive, nystagmus, hypotonie, tremblement d'intention, dysarthrie.
SANDO/MIRAS	15q26	POLG1	Polymérase γ	Variabilité clinique, ataxie cérébelleuse ou neuropathie sensitive, myopathie, ophtalmoplégie, épilepsie, migraines, myoclonies, insuffisance hépatique, atteinte cognitive, anomalies substance blanche, délétions multiples ADNmt.
AOA2	9q34	SETX	Senataxine	Atrophie cérébelleuse, neuropathie axonale sensitivo-motrice, dysphonie, chorée, apraxie oculomotrice, α foetoprotéine \uparrow .
CAMRQ1	9p24.2	VLDLR	LDLR	ataxie cérébelleuse non progressive, retard mental, hypotonie, strabisme, début congénital, hypoplasie cérébelleuse, gyrus corticaux simplifiés.
IOSCA	10q24	C10orf2	Twinkle	Hypotonie, neuropathie sensitive, athétose, épilepsie, atrophie optique, surdité, ophtalmoplégie.
MSS	5q31.2	SIL1	SIL1	Hypotonie, ataxie cérébelleuse, cataracte bilatérale, retard psychomoteur modéré et retard de croissance staturopondérale.
DCMA	3q26.33	DNAJC19	-	ataxie cérébelleuse pure, trouble cognitif, signes pyramidaux, début tardif, atrophie cérébelleuse.
ARCA 1	6q25	SYNE1	Syne-1	Débute à l'âge adulte, progression lente, atrophie cérébelleuse.
ARCA 2	1q42.13	ADCK3 (CABC1)		épilepsie, trouble cognitif, début

			-	infantile, atrophie cérébelleuse.	
SeSAME syndrome	1q23. 2	KCNJ10	-	épilepsie, surdité neurosensorielle, retard mental tubulopathie et désordre électrolytique, début infantile, absence d'atrophie cérébelleuse.	
CAMRQ3	8q12. 1	CA8	-	retard mental modéré, trouble, congénital, atrophie cérébelleuse, anomalie de la substance blanche.	ital,
SCAR15	3q29	KIAA02 26	Rundataxin	Epilepsie, retard mental, débute à l'enfance, absence d'atrophie cérébelleuse.	
PHARC	20p11 .21	ABHD12	ABHD12	neuropathie sensitivomotrice, cataracte, surdité, rétinite pigmentaire, débute à l'adolescence.	e,
SPAX4	10p11 .23	MTPAP	-	Paraplégie spastique, atrophie optique, trouble cognitif, débute à l'enfance.	
ARCA 3	3p22. 1- p21.3 3	ANO10	-	Trouble cognitif, nystagmus, débute à l'enfance ou à l'âge adulte, atrophie cérébelleuse.	
SCAR 11	1q32. 2	SYT14	-	Retard psychomoteur, début tardif, atrophie cérébelleuse.	
CAMRQ2	17p13 .3	WDR81	-	trouble cognitif, congénital, hypoplasie du cervelet et du corps calleux.	
AOA 3	17p13 .1	PIK3R5	-	Apraxie oculomotrice, trouble sensitivomoteur, début à l'adolescence, atrophie cérébelleuse.	
SCAR 13	6q24. 3	GRM1	-	trouble cognitif, atteinte pyramidale modérée, retard de croissance	, ises

				épileptiques, congénital, atrophie cérébelleuse .
CAMRQ4	13q12 .13	ATP8A2	-	trouble cognitif, congénital, atrophie cérébelleuse et cérébrale.
SCAR7	11p15	TPP1	-	Ataxie cérébelleuse et proprioceptive débute à l'enfance.
Ataxie et Hypogonadotropisme	7p22. 1	RNF216	-	hypogonadisme hypogonadotrophique, démence, chorée souvent, début à l'enfance ou à l'âge adulte.
SCAR 18	4q22. 1- q22.2	GRID2	-	Déviations toniques paroxystiques bénignes du regard, retard psychomoteur, dystrophie rétinienne, début infantile atrophie cérébelleuse.
SCAR 16	16p13 .3	STUB1	-	signes pyramidaux, neuropathie, hypogonadisme, âge de début variable, atrophie cérébelleuse.
SCAR 12	16q23 .1- q23.2	WWOX	-	Crises tonico-cloniques, retard mental, spasticité, début neonatal à l'enfance, atrophie cérébelleuse et cérébrale variable.
ATLD2	20p12 .3	PCNA	-	télangiectasie, surdité, photosensibilité, trouble cognitif, retard de croissance, débute à l'enfance, atrophie cérébelleuse.
SCAR 20	6q14. 3	SNX14	-	retard mental, surdité, macrocéphalie, dysmorphisme, début infantile, atrophie cérébelleuse.
SCAR 17	10q24 .31	CWF19L 1	-	Retard mental, congénital, hypoplasie cérébelleuse.
ACPHD	13q32 .1	DNAJC3	-	diabète, neuropathie démyélinisante, surdité débute à l'enfance ou à l'âge adulte, atrophie

				généralisée supra et infratentorielle.
SCAR19	1p36. 11	SLC9A1	-	Surdité, débute à l'enfance, atrophie vermiennne variable .
AOA4	19q13 .33	PNKP	-	dystonie, apraxie oculomotrice, polyneuropathie, trouble cognitif, débute à l'enfance, atrophie cérébelleuse.
SCAR 2	9q34- qter	PMPCA	-	Ataxie cérébelleuse congénitale, retard mental, petite taille.
SCAR 21	11q13 .1	SCYL1	-	atteinte hépatique, neuropathie périphérique, trouble cognitif, début infantile, atrophie vermiennne, atteinte du nerf optique.
SCAR 22	2q11. 2	VWA3B	-	trouble cognitif, signes pyramidaux, débute à l'âge adulte, atrophie cérébelleuse et atteinte du corps callosus.
SCAR 23	6p22. 3	TDP2	-	Crises toniques, trouble cognitif, dysmorphisme, début infantile.
SCAR 24	3q22. 1	UBA5	-	Cataracte, neuropathie périphérique, début infantile, atrophie cérébelleuse.
Ataxie Cérébelleuse avec Retard de croissance	5q33. 3	THGIL	-	retard psychomoteur, signes pyramidaux, début infantile, hypoplasie vermiennne.

4.2. Diagnostic Différentiel :

Différentes maladies peuvent être confondues avec les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives. Il s'agit notamment d'autres affections neurologiques d'origine génétiques, comme les ataxies spinocérébelleuses autosomiques dominantes, l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA), les paraplégies spastiques héréditaires, la maladie de Huntington. L'examen génétique, lorsqu'il est réalisable, peut aider à faire la

différence entre ces diverses affections. Enfin, il convient d'éliminer d'autres ataxies de causes diverses : métaboliques, inflammatoires, vasculaires, tumorales.

4.3. Traitement :

De nos jours, il n'existe aucun traitement pour la majorité des ARCAs, susceptible d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie. Les traitements actuels sont purement symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils combattent les symptômes et préservent l'autonomie du malade. La psychothérapie et le conseil génétique sont d'une importance capitale dans la prise en charge. Néanmoins, les recherches avancent et certains traitements sont à l'étude sur des modèles cellulaires et animaux. Des apports financiers importants et réguliers sont à même de faire aboutir les recherches plus vite.

Tableau III : Molécule dans le traitement symptomatique de patients atteints d'ARCA [24].

Autosomal Recessive Ataxia	Symptomatic treatment	Level of evidence/ Grade of recommendation
Friedreich's ataxia	Idebenone 5-20 mg/kg day or CoQ 30 mg/kg day	Class I/A
Ataxia with vitamin E deficiency	Vitamin E supplementation	Class III/B
Abetalipoproteinemia	Vitamin E supplementation 150 mg/kg ; Vitamin A ; medium-chain triglycerid supplement and or low fat diet.	Class IV, Good practice point.
Refsum disease	Diet modification to decrease intake of phytanic acid ; plasmapheresis.	Class IV, Good practice point.
Niemann pick type-c	Miglustat	Class III/B
Cerebrotendinous Xanthomasis	Chenodeoxycholic acid 750 mg/day, HMG-CoaA reductors	Class III/C
Ataxia associated with coQ 10 deficiency	Coenzym Q10 supplementation 30 mg/kg/day	Class IV, Good practice point.
Glut 1 deficiency syndrom	Ketogenic diet.	Class III/C

METHODOLOGIE

5- Méthodologie

5-1- Cadre et lieu d'étude:

Cadre d'étude: C'est une étude multicentrique dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G", la partie biologique dans le laboratoire de Neurosciences de la Faculté de Médecine et D'odontostomatologie (FMOS), Bamako, Mali et dans des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A. Le C.H.U du Point "G" est un hôpital de 3^{ème} Référence.

Lieu d'étude : Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie CHU Point G dirigé par un Professeur titulaire de neurologie (Chef de Service). Le personnel est composé de trois Maîtres-Assistants, trois médecins spécialistes, six étudiants en spécialisation, six thésards, deux majors d'infirmiers (A et B), sept infirmiers et sept techniciens de surface. Le service dispose de salles de consultation et de salles d'examens électro-neurophysiologiques (EEG et ENMG), ainsi que deux (2) unités d'hospitalisations au rez-de-chaussée.

5.2. Type et période d'étude:

Il s'est agi d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive. Elle s'est déroulée sur une période de 17 mois allant du 01^{er} Janvier 2018 au 31 Mai 2019.

5.3. La Population d'étude:

Elle a porté sur les patients vus en consultation où à domicile, avec suspicion d'ARCA et inclus dans le protocole de recherche de H3Africa durant la période d'étude.

5.4. L'échantillonnage:

Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif portant sur les patients répondant aux critères ci-dessous :

5.4.1. Critères d'inclusion:

Les patients présentant les signes cliniques d'ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive avec notion familiale, ou les cas sporadiques chez qui

aucune autre cause commune n'a été retrouvée et ayant consenti pour la participation au protocole de recherche H3Africa au Mali.

5.4.2. Critères de non inclusion:

Les patients atteints d'ataxie spinocérébelleuse associée à une autre cause non génétique ou avec une suspicion d'ARCA n'ayant pas donné leur consentement et ceux avec une suspicion de SCA dominante n'ont pas été inclus dans cette étude.

5.5 La procédure de collecte des données

5.5.1 Enrôlement

Il s'était fait conformément au protocole de recherche numéro U01HG007044 sur les maladies neurologiques héréditaires déjà en cours et approuvé par le Comité d'Ethique de la FMOS. Les familles étaient sélectionnées parmi les familles vues sous le protocole ci-dessus cité et enrôlées après un consentement libre et éclairé global puis individuel ou un assentiment pour les patients mineurs ou mentalement inaptes. Le consentement des patients a été fait dans des locaux sécurisés, non accessibles au public pendant l'entretien, dans le but de garder les échanges confidentiels. Après présentation des membres de l'équipe de recherche composée de neurologues, d'internes, d'une assistante sociale et d'un neurogénéticien, le consentement était obtenu après une explication minutieuse en long et en large des grandes lignes de l'étude et dans la langue du participant. Le caractère volontaire et libre et les risques, inconvénients et avantages potentiels liés à leur participation ont été particulièrement soulignés.

Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives du projet) des fiches de consentement de l'étude de recherche U01HG07044 étaient signés par le participant, l'investigateur et un témoin. Certains de ces patients étaient vus dans le Service de Neurologie du CHU du Point G au cours de nos consultations de neurogénétique de routine ou référés par des collègues opérant dans d'autres structures. D'autres étaient vus à domicile. Un numéro d'anonymat unique de

l'étude était attribué à chaque participant et les familles étaient numérotées par ordre d'enrôlement. Aussi, les parents proches affectés ou non ont été enrôlés pour tester la ségrégation d'éventuelles variantes génétiques et servir comme contrôles dans cette étude ou d'autres études futures, après consentement.

5.5.2. Les examens cliniques et paracliniques

Avant l'examen clinique, l'histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigree) construit sur un support PowerPoint. Les patients ont bénéficié d'un examen clinique réalisé par une équipe pluridisciplinaire comprenant des neurologues (du C.H.U Point "G", C.H.U Gabriel Touré et Hôpital Mère-Enfant Le "Luxembourg") et un neurogénéticien. Des examens complémentaires biologiques tels que la Numération Formule Sanguine (NFS), Vitesse de Sédimentation (VS), glycémie, le dosage de la Vitamine E, l'alphafoetoprotéine, les CPK, l'aldolase, la LDH, l'imagerie cérébrale et l'électroneuromyographie ont été réalisés pour asseoir notre diagnostic ou exclure d'autres causes communes. En plus, des consultations spécialisées (ophtalmologique, ORL, cardiologique) selon l'orientation clinique et les plaintes des patients, ont été demandées afin de compléter le tableau clinique. Un traitement symptomatique a été donné au besoin pour alléger les symptômes. Une réévaluation tous les 6 mois a été préconisée pour le suivi de l'évolution de la maladie.

5.5.3. Génétique et biologie moléculaire

Extraction d'ADN

Un prélèvement sanguin de 10ml correspondant à deux cuillérées à soupe a été effectué dans un tube EDTA pour extraire l'ADN dans le but de faire des analyses génétiques. L'extraction de l'ADN a été effectuée en utilisant le Puregene Blood DNA Kit C (QIAGEN, Valencia, CA, USA) qui se compose de:

- RBC cell lysis solution
- Cell lysis solution
- Protein precipitation solution

- DNA hydration solution
- Guidebook

Les autres réactifs utilisés ne venant pas avec le Kit sont:

- l'isopropranolol pur
- l'éthanol à 70% qui a été préparé dans notre laboratoire en utilisant l'éthanol pur et de l'eau de grade moléculaire.

Nous avons procédé à l'extraction de l'ADN selon le protocole en annexe 1.

Séquençage de gènes candidats

Choix des gènes et des amorces

Des gènes candidats ont été sélectionnés selon notre orientation clinique et le séquençage fait dans notre laboratoire ou des laboratoires partenaires ou dans des laboratoires privés selon la convenance. Pour ce faire, les gènes les plus fréquemment mis en cause dans les ARCAs mais aussi identifiés dans des familles maliennes ont été en premier testés dans certaines familles. Il s'agit des gènes Frataxin (*FXN*) responsable de l'ataxie de Friedreich, ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) causant l'ataxie telangiectasie, Senataxin (*SETX*) à l'origine de l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 et Sacsin (*SACS*) incriminé dans l'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix Saguenay. Les parties codantes de ces gènes ont été amplifiées. Pour cela, des amorces couvrant les parties codantes de ces gènes ou la partie contenant les répétitions de GAA dans le gène *FXN* mutées dans la maladie de Friedreich (FRDA) ont été choisies. La spécificité de ces amorces aux gènes choisis a été vérifiée à l'aide du logiciel BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) de nucléotide NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Séquençage Sanger

La PCR (Polymerase Chain Reaction) utilisant un volume total de 25µl contenant 50 ng d'ADN génomique, 10 pmol de chaque amorce et de la polymérase FastStart Master Mix (Roche, USA) a été effectuée selon le protocole suivant: cinq minutes à 95°C pour la première étape, suivie de 35

cycles de 95°C pendant 30 secondes et de 55-60°C pendant 30 secondes à une minute, suivie d'une étape finale d'extension de 10 minutes à 72° C. Toutes les réactions ont été effectuées dans un thermocycleur T100 de BioRad (Hercules, CA, USA). Les fragments d'ADN ont été séparés par électrophorèse sur 2% de gel d'agarose contenant 10% de SYBR® Safe DNA Gel Stain S33102 (Thermofisher, MA, USA). Les gels ont été coulés dans une cassette RunOne de EmbiTec contenant une solution tampon TAE 1X à une tension constante de 75V pendant 20 à 30 minutes. Electrophorèse sur gel d'agarose est une méthode utilisée en biochimie et en biologie moléculaire pour séparer l'ADN, l'ARN ou des protéines en fonction de leur poids moléculaire. Figure 8A montre l'appareil d'électrophorèse qui doit être branché à une source de courant continu direct. Les molécules chargées contenues dans les échantillons pénètrent alors le gel à travers des capillaires. Les molécules chargées négativement migrent vers l'électrode positive. La figure 8B montre une photographie après la migration d'électrophorèse, le gel est éclairé sous ultraviolet afin d'observer les bandes d'ADN fluorescente l'estimation de la taille des fragments est faite grâce à la comparaison avec l'échelle de marqueur de taille moléculaire (DNA-ladder) utilisée simultanément dans un autre puits lors de la migration pour permettre l'identification de fragments d'ADN corrects. Le gel est généralement pris en photo avec un appareil photo numérique, bien que la couleur de l'ADN fluorescent soit rouge-orangée, les photographies sont publiées en noir et blanc. Dans notre étude, le marqueur de taille de l'échelle utilisé est de 100 pb (Hyperladise I de Bioline, Londres, Royaume-Uni).

Pour les gènes à variante faux-sens unique, les fragments d'ADN ont été coupés et purifiés en utilisant le Qiagen Gel Extraction kit (Qiagen, CA, USA). Pour le gène *FXN*, les fragments supérieur et inférieur ont été coupés et purifiés. Lorsque la première PCR donne un seul fragment, pour les autres échantillons, le produit de PCR est directement purifié en utilisant le Qiagen PCR Purification Kit (Qiagen, CA, USA). Pour la PCR de séquençage, deux réactions comportant

l'une l'amorce avant et l'autre l'amorce inverse ont été envoyées à la compagnie GENEWIZ (Frederick, MD USA). Le séquençage direct de l'ADN génomique à partir des amorces directe et inversée a été effectué en utilisant le séquenceur ABI genetic analyzer 3500XL utilisant le BigDye® Terminator.

Détection des mutations

Le software Chroma Pro a été utilisé pour visualiser les chromatogrammes (Figure 9) et l'outil BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) de NCBI (National Center for Bio-technology Information) pour détecter les mutations. Ce dernier un outil de recherche bio-informatique permet de comparer la séquence d'ADN amplifiée du patient avec celle de la séquence de référence de la base de données (Database) [website: blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi]. Les expansions du trinuécléotide GAA ont été visuellement comptées pour détecter les expansions anormales pour le gène *FXN*. Lorsqu'une variante de séquence non observée dans les bases de données SNPs NCBI et Ensembl mais aussi de gnomAD est retrouvée chez l'individu concerné, la ségrégation est vérifiée dans la famille et la conservation de l'acide aminé muté ou du nucléotide parmi toutes les espèces disponibles est vérifiée par alignement à l'aide du logiciel MultAlin.

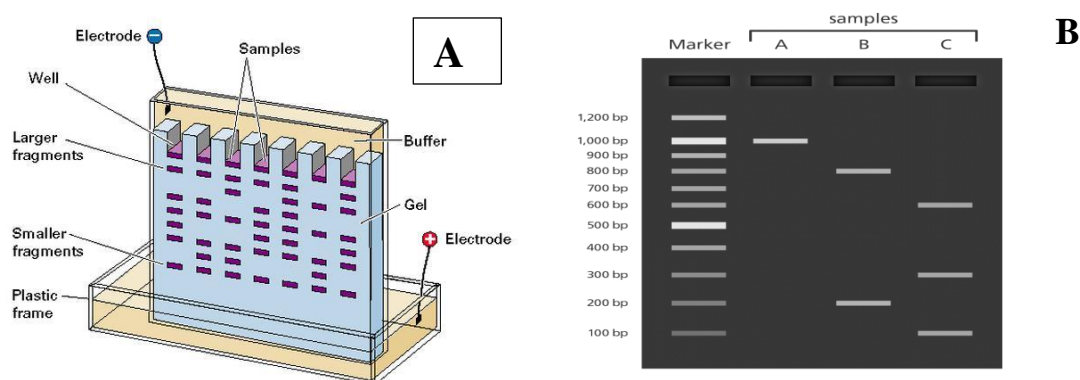


Figure 8: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose [21]

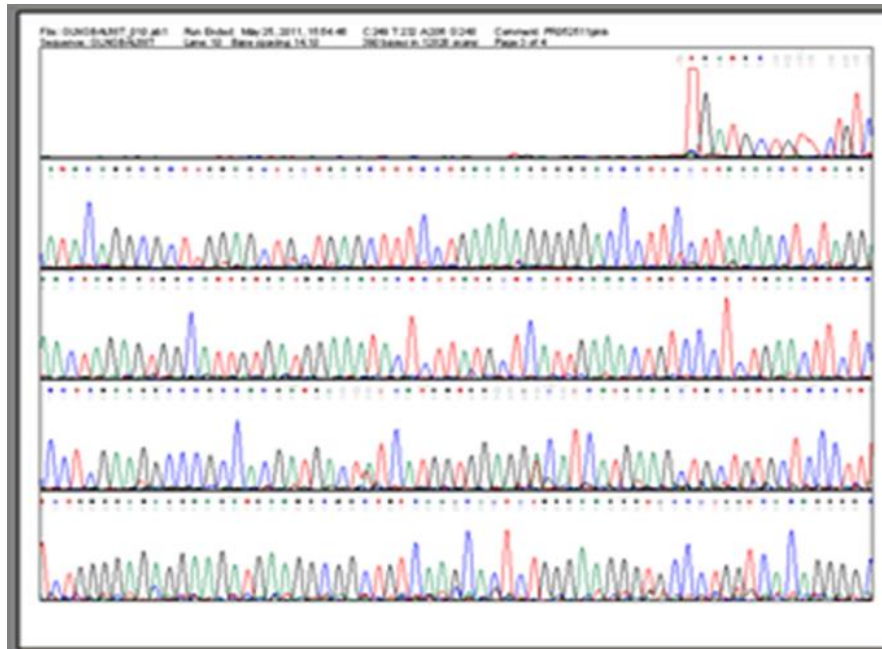


Figure 9: Image de chromatogramme [21].

Séquençage de l'exome

Dans les cas où le test de gènes candidats est revenu négatif, un séquençage de tout l'exome a été fait dans le laboratoire de NIH Intramural Sequencing Center (Bethesda, MD 20892) ou dans un laboratoire privé (Omega, Emory University, Atlanta, GA). Pour ça, les ADN d'un trio ou d'un quartet (les deux parents, au moins un patient et un frère ou sœur non atteint), si disponible étaient enrichis en utilisant la technique d'enrichissement ciblé SureSelect Exome (Version 1.0; Agilent Technologies, Santa Clara, CA) et séquencé dans un Genome Analyzer IIx (Illumina, San Diego, CA). En moyenne, 91,3 à 98% des régions avaient une couverture supérieure ou égale 10X. L'alignement de séquence et l'appel des variantes étaient faits contre le génome de référence humain (UCSC hg 19) en utilisant Genome Analysis Toolkit (Broad Institute, Cambridge, MA). Les variantes de séquence étaient filtrées contre la base de données dbSNP de NCBI (National Center for Biotechnology Information) (build 135). L'analyse des données a été faite dans notre laboratoire en utilisant le logiciel Varsifter et sa fonction Varsifter.command pour les échantillons faits à NISC et IlluminaStudio pour les échantillons faits à Omega. Les variantes ont été arrangées selon leur fréquence et celles avec une fréquence 0,00000 ont été sélectionnées et vérifiées

à leur tour dans la base des données genomAD, ExAc Browser (Broad Institute, Texas, USA), NCBI et Ensembl. Finalement, les variantes inexistantes dans ces bases ou avec des fréquences très faibles ont été retenues pour une confirmation par le séquençage conventionnel Sanger et puis analyse de ségrégation dans la famille.

5.6. Variables:

Les principales variables caractéristiques de notre étude étaient :

- variables sociodémographiques: nom, prénom, âge, sexe, ethnie, profession, résidence
- variables cliniques: motif de consultation, âge d'apparition des premiers symptômes, données de l'examen clinique, le résultat des consultations spécialisées (ophtalmologiques, ORL, cardiologiques).
- variables paracliniques: imagerie cérébrale, électroneuromyographie, bilan biologique, test génétique.

5.7. Traitement et analyse des données:

Les données ont été recueillies dans une plateforme REDCap qui est un logiciel qui sert à stocker, gérer et analyser des données cliniques, radiologiques et biologiques. Les graphiques ont été effectués avec le tableur Excel du logiciel Microsoft office 2016. Notre moteur de recherche et de citations bibliographiques ont été Pubmed, Googlescholar et Zotero.

5.8. Contraintes de l'étude:

L'inaccessibilité de certaines zones ou des membres de certaines familles pour le suivi, l'évaluation et les analyses de ségrégation de certaines variantes ont été les limites de notre étude. Aussi, le séquençage prévu dans notre laboratoire a été retardé à cause de problèmes techniques avec le séquenceur de notre collaborateur.

5.9. Considérations éthiques :

Notre étude est un projet de recherche approuvé par les comités d'éthique Malien (de la FMOS) et Américain (NIH).

L'éligibilité des participants à notre étude était conditionnée à la compréhension du consentement éclairé (verbal et écrit). L'exposé sur le consentement était présenté par un investigateur lors d'un focus groupe. Cet exposé a pour but de s'assurer que chaque participant comprenne les détails et tous les points importants de l'étude à savoir: le but de l'étude, le caractère volontaire de la participation, la possibilité de retrait à tout moment sans répercussion sur les soins, les critères de participation, les procédures, les avantages, risques et désagréments liés à la participation, la confidentialité et la compensation financière. Cette compensation financière a été fixée à 3000 FCFA par le Comité d'Ethique de la FMOS. Un consentement pour le partage de données avec d'autres chercheurs ou une utilisation dans d'autres études a été demandé à chaque participant.

Les fiches d'enquête établies sont dotées de numéros de sticker afin de garantir l'anonymat des participants et la confidentialité des informations recueillies. Le même numéro sera retrouvé sur la fiche de consentement et sur le tube de prélèvement pour un même participant. Les numéros de téléphone des participants sont répertoriés pour la retro information. Toutes les données, y compris un fichier principal reliant les numéros d'échantillons d'ADN aux participants sont stockées dans un serveur institutionnel sécurisé.

RESULTATS

6. Résultats

6.1. Epidémiologie

6.1.1. Fréquence

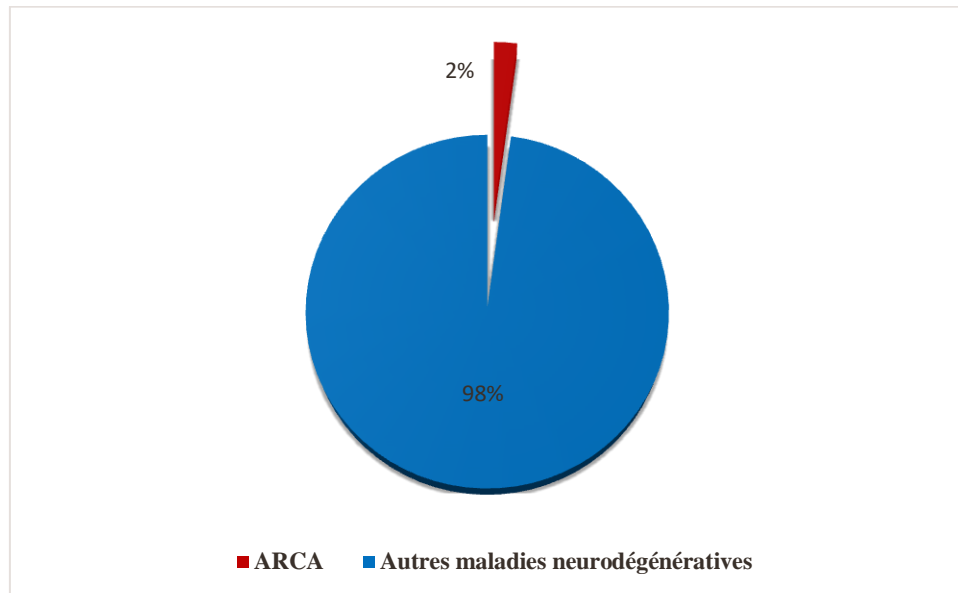


Figure 10: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire. Sur les 282 familles, six présentaient le phénotype d'ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive, soit une fréquence estimée à 2%.

6.1.2 Age des patients

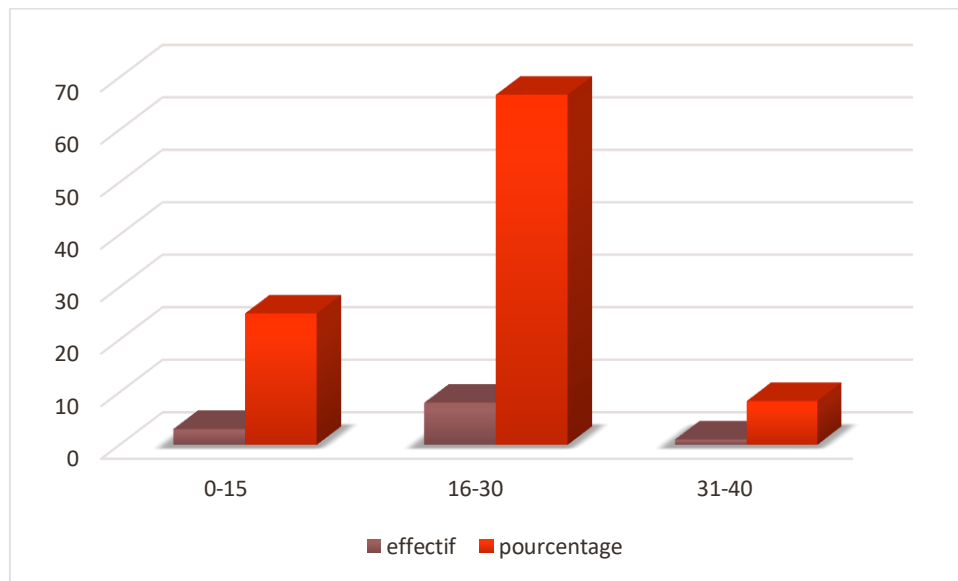


Figure 11: Répartition des patients selon l'âge à l'enrôlement

L'âge moyen à l'enrôlement était de $20,5 \pm 6,07$ avec des extrêmes allant de 13 à 32 ans et la tranche d'âge la plus représentée était de 16-30 ans avec une fréquence de 66,7 %.

6.1.3 Sexe

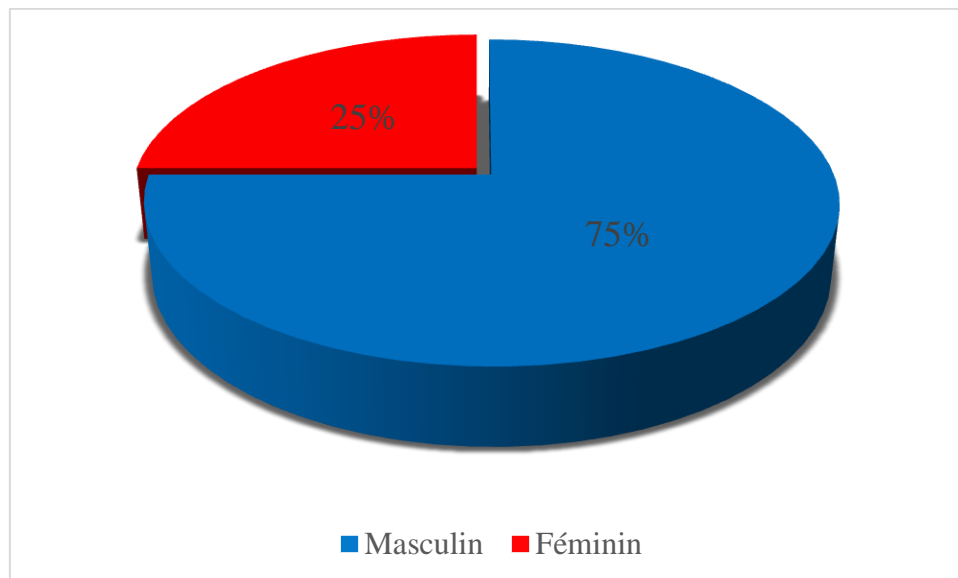


Figure 12: Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté, soit une fréquence de 75% avec un sexe ratio de 3.

6.1.4

Origine géographique

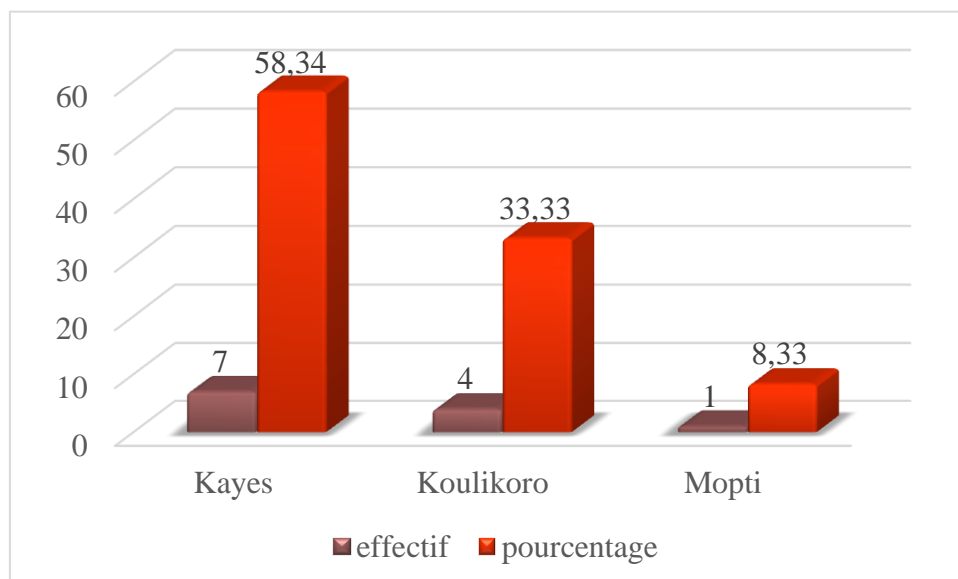


Figure 13: Répartition des familles selon l'origine géographique

La région de Kayes était la plus représentée avec une fréquence de 58,34%.

6.1.5 Groupe ethnique

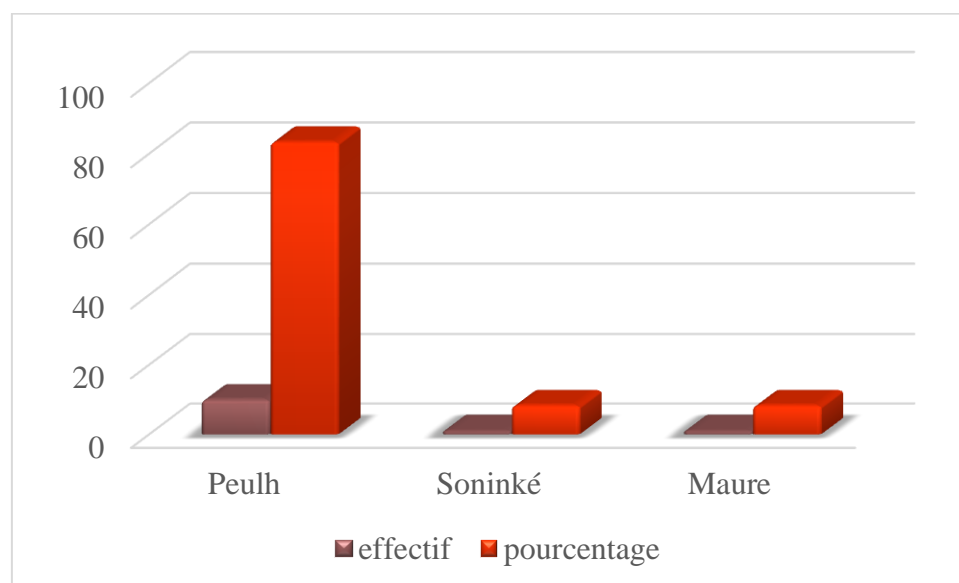


Figure 14: Répartition des familles selon les groupes ethniques.

Le groupe ethnique majoritairement représenté était les peulhs avec une fréquence de 83,34%.

6.2 Examen clinique

6.2.1 Age de début des symptômes

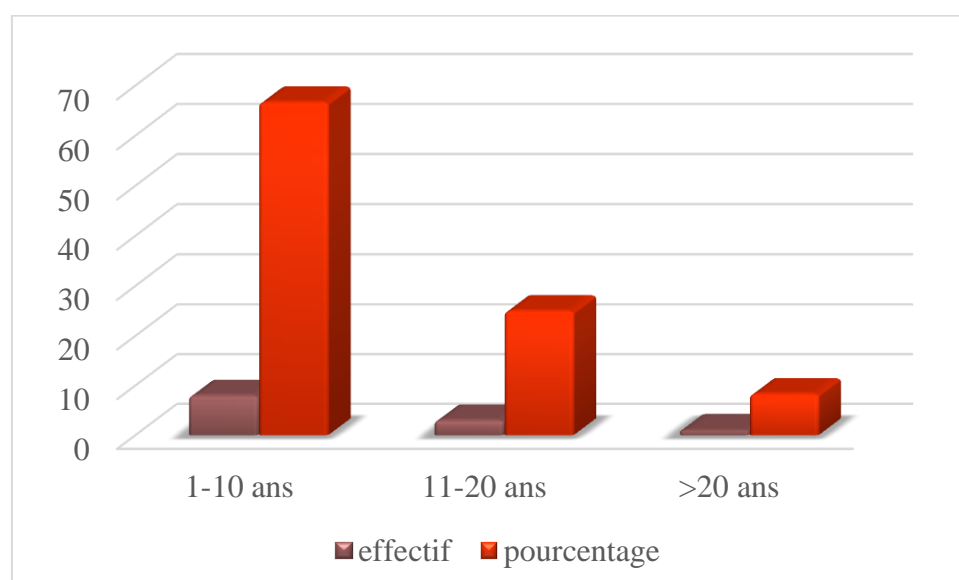


Figure 15: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes

L'âge moyen du début des symptômes était de $8,1 \pm 6,07$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 21 ans et la tranche d'âge et 1-10 ans était la plus représentée.

6.2.2 Motif de consultation

Tableau IV: Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif de consultation	Nombre	Pourcentage (%)
Trouble de la marche	11	91,7
Tremblement	1	8,3
Total	12	100

11 de nos patients ont consulté pour des troubles de la marche, soit une fréquence de 91,7% et un seul patient a consulté pour tremblement, soit une fréquence de 8,3%.

6.2.3 Signes cliniques

Tableau V: Répartition des patients selon les signes cliniques retrouvés à l'examen

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Syndrome cérébelleux statique	12	100
Syndrome cérébelleux cinétique	12	100
Dysarthrie cérébelleuse	7	58,3
Trouble de la sensibilité profonde	8	66,7
Nystagmus	8	66,7
Scoliose	4	33,3
Pieds creux	2	16,7
Signe de Babinski	7	58,3
Syndrome neurogène périphérique	7	58,3
Syndrome extrapyramidal	1	8,3
Trouble de la déglutition	2	16,7
Retard mental	2	16,7
Hypoacousie	4	33,3
Tremblement de la tête	1	8,3

Le syndrome cérébelleux stato-kinétique était retrouvé chez tous nos patients, soit une fréquence de 100%. Les troubles de la sensibilité profonde et le

nystagmus étaient retrouvés chez 8 patients (66,7%), suivis du syndrome pyramidal et neurogène périphérique retrouvé chez 7 patients (58,3%).

6.3. Examens paracliniques

6.3.1 Résultat de l'imagerie cérébrale

La TDM cérébrale fut réalisée chez quatre de nos patients, soit une fréquence de 33,3% et l'IRM encéphalique chez deux patients, soit une fréquence de 16,7%.

Tableau VI: Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale

Résultat	Nombre	Pourcentage
TDM cérébrale	4	100
Atrophie cérébelleuse	1	25
Atrophie vermienne	1	25
Normale	2	50
IRM encéphalique	2	100
Atrophie cérébelleuse	1	50
Normale	1	50

Une anomalie a été retrouvée chez 50% de nos patients ayant réalisé la TDM cérébrale avec une atrophie cérébelleuse et vermienne à part égale.

L'IRM a retrouvé une atrophie cérébelleuse chez un des deux patients qui l'ont réalisée, soit 50%.

6.3.2. Résultat de la consultation ophtalmologique

Tableau VII: Répartition des patients selon le résultat de la consultation ophtalmologique

Résultat	Nombre	Pourcentage
Baisse de l'acuité visuelle	3	33,3
Maculopathie	2	22,2
Normale	4	44,5
Total	9	100

La consultation ophtalmologique a été réalisée chez 9 de nos patients, soit une 75% des cas. Elle avait retrouvé une baisse de l'acuité visuelle chez 3 patients, soit une fréquence de 33,3 % et une maculopathie chez 2 patients, soit 22,2% des cas.

6.3.3. Résultat de la consultation oto-rhino-laryngologique

Tableau VIII: Répartition des patients selon le résultat de la consultation oto-rhino-laryngologique

Résultat	Nombre	Pourcentage
Surdité de transmission	3	75
Normale	1	25
Total	4	100

La consultation oto-rhino-laryngologique a été réalisée chez 4 patients, soit une fréquence de 33,3%. Elle avait retrouvé une surdité de transmission chez 3 patients, soit une fréquence de 75%.

6.3.4. Résultat de l'électroneuromyographie

Tableau IX: Répartition des patients selon le résultat de l'électroneuromyographie

Résultat	Nombre	Pourcentage
Polyneuropathie motrice démyélinisante	1	14,3
Polyneuropathie motrice axonale	1	14,3
Polyneuropathie sensitive axonale et démyélinisante	2	28,6
Polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante	2	28,6
Polyneuropathie sensitive axonale	1	14,3

L'électroneuromyographie a été réalisée chez sept de nos patients, soit une fréquence de 58,3%. Elle a objectivé une polyneuropathie sensitive axonale et démyélinisante et une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante chez 2 patients chacune, soit 28,6% des cas.

6.3.5. Résultat de la biologie

Tableau X: Répartition des patients selon le résultat de la biologie

Examens	Nombre	Résultats	
		Normal	Anormal
Vitamine E	6	6	0
Alphafoetoprotéine	7	7	0
Glycémie à jeun	2	2	0
Numération formule sanguine	3	3	0

La vitamine E et l'alphafoetoprotéine ont été dosés respectivement chez six et sept de nos patients, soit une fréquence respective de 50% et de 58,3% et sont revenues normales chez tous.

6.4. Résultats génétiques

Tableau XI: Répartition des patients selon le type de test génétique

Type de test		Nombre	Pourcentage
Séquençage de gènes candidats	Séquençage du gène <i>SETX</i>	1	8,33
	Séquençage du gène <i>SACS</i>	1	8,33
	Séquençage du gène <i>FXN</i>	3	25
Séquençage de l'exome		3	25

Le séquençage de trois gènes dont celui de *FXN* responsable de l'ataxie de Friedreich réalisé chez cinq patients de cinq familles différentes, soit une fréquence de 42% et le séquençage de l'exome a été fait chez 3 patients, soit une fréquence de 25%.

Tableau XII: Répartition des patients selon le résultat du test génétique

1- Gène *FXN* :

Résultat	Nombre	Nombre de répétition GAA
Positif	1	999-766
Négatif	2	< 33

2- Séquençage de l'exome :

Le séquençage de l'exome a été réalisé dans une famille (patient, père, tante maternelle, frère). Il a retrouvé 6 variantes homozygotes sur 3 gènes différents. 3 variantes sur le gène *ATM* responsable de l'ataxie telangiectasie, 2 variantes sur le gène *ANO10* responsable de l'ARCA3 et 1 variante sur le gène *SIL1* responsable du syndrome de Marinesco-Sjögren.

Tableau XIII : résultat du séquençage de l'exome

ATM	Variante G>A/A	Position génomique c.-111G>A	Rapportée
	Variante T>TA/TA	Position génomique c.3403-14dupA	Rapportée
	Variante G>A/A	Position génomique IVS33-170 G>A	Non rapportée
ANO 10	Variante C>T/T	Position génomique c.1385G>A(p.Arg462Gln)	Rapportée
	Variante T>C/C	Position génomique c.1293+9A>G	Rapportée
SIL 1	Variante T>C/C	Position génomique c.153A>G (p. Thr51)	Rapportée

6.5. Traitement

6.5.1 Traitement médicamenteux

Actuellement aucun traitement spécifique n'est disponible pour les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives, de ce fait des mesures symptomatiques ont été prises afin d'améliorer la qualité de vie des patients et ralentir la progression de la maladie.

Dans cette étude tous les 12 patients (100%) ont bénéficié d'une rééducation physique. 4 de nos patients soit 33,33% ont reçu le piracétam 800 mg comme traitement symptomatique à la posologie de 1600 mg par jour pour améliorer le

syndrome cérébelleux. 2 patients soit 16,67% ont été mis sous Baclofène en raison d'un comprimé trois fois par jour comme traitement symptomatique de la spasticité. Devant le syndrome extrapyramidal 1 patient (8,33%) a été mis sous le Levo-Dopa en raison d'un comprimé deux fois par jour.

6.5.2 Psychothérapie

La prise en charge psychologique et sociale du patient et de sa famille est capitale dans le traitement des maladies neurodégénératives en générale, et plus particulièrement dans les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives. La psychothérapie aide le patient et la famille à adapter leurs positions vis-à-vis d'eux-mêmes et vis-à-vis de la société, par ce que les pathologies neurodégénératives sont stigmatisantes et conduisent le plus souvent le patient à l'isolement et à la dévalorisation de sa personne. Après l'annonce du résultat du test génétique de la famille 6 une psychoéducation fut entreprise au cours de laquelle, la maladie fut expliquée de long en large à la famille, qui leur a permis d'accepter le diagnostic et d'accompagner le patient atteint sur tous les plans.

6.7. Observations

Observation 1:

Il s'agit d'un patient de 16 ans de sexe masculin, élève, issu d'un mariage monogame avec une notion de consanguinité, deuxième enfant d'une fratrie de 7 enfants, qui est le seul atteint (figure 16), vu en consultation par l'équipe de neurogénétique le 28/12/2017 pour trouble de la marche, c'est une famille d'ethnie Maure.

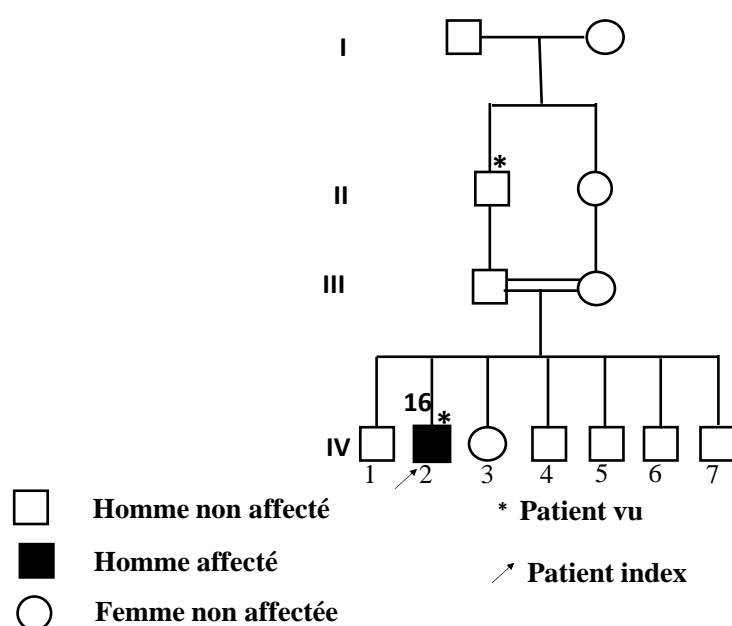


Figure 16 : Arbre généalogique de la 6^{ème} famille

L'histoire de la maladie avait retrouvé un trouble de la marche à l'âge de 14 ans, associé à une dysarthrie cérébelleuse d'apparition progressive. Les parents ont constaté une aggravation des symptômes, et la marche devenait de plus en plus difficile. Ils ont également constaté un trouble de l'audition. Il n'avait aucun antécédent particulier, on ne notait pas de cas similaire dans la famille.

A l'examen clinique on notait des pieux creux, une scoliose, il avait une dysarthrie cérébelleuse. On notait un syndrome cérébelleux stato-kinétique avec une hypoacousie.

Les réflexes ostéotendineux étaient vifs aux 4 membres, il y'avait un Babinski bilatéral, l'IRM réalisée est revenue normale et l'ENMG a montré une polyneuropathie sensitive axonale ; le tout faisait évoquer l'ataxie de Friedreich. Le diagnostic d'ataxie de Friedreich a été confirmé par le test génétique qui a montré une répétition du trinucleotide GAA sur le chromosome 9q13 avec 999 et 766 répétitions sur les allèles respectifs.

Suivi et évolution : le patient n'a pas pu être suivi correctement par ce qu'il vivait dans un camp de réfugié en Mauritanie. Après l'annonce du résultat aux parents, une consultation psychiatrique fut proposée pour une psychoéducation.



Figure 17 : pieds creux chez un patient atteint de la maladie de Friedreich

Observation 2 :

Il s'agit d'une famille peulh monogame originaire de Kayes (Mali) avec une notion de consanguinité vue en consultation par l'équipe de neurogénétique le 16/06/2015 pour trouble de la marche chez deux membres de la famille, le patient index et sa jeune sœur (voir pédigrée).

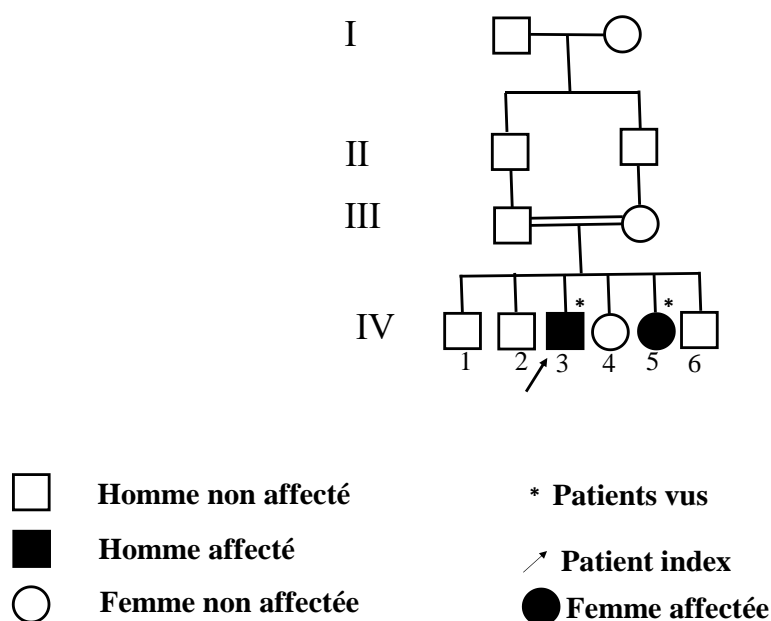


Figure 18 : Arbre généalogique de la 2^{ème} famille

Le patient index, est un élève en abandon âgé de 24 ans sans antécédents médical et chirurgical notables. L'interrogatoire avait retrouvé des pas maladroits et des chutes fréquentes associés à des difficultés à exécuter des mouvements fins dont le début remonterait à l'âge de 2 ans. Les symptômes se sont progressivement aggravés avec l'apparition d'une scoliose dorsale et des doigts en griffes à l'âge de 15 ans. L'examen neurologique avait retrouvé une ataxie cérébelleuse et proprioceptive, une dysarthrie cérébelleuse, un nystagmus, une scoliose, une déformation des doigts en griffes et des pieds plats.

Le test génétique est revenu négatif pour l'ataxie de friedreich. L'évolution fut marquée par l'aggravation de la dysarthrie, des troubles de la marche, l'apparition de crampes et d'une douleur lombaire.

La sœur cadette du patient quant à elle, avait 14 ans et présentait des symptômes similaires associé à un retard psychomoteur évoluant depuis dix ans. L'évolution fut également marquée par une aggravation du tableau clinique. A noter que le test génétique n'a pas été fait chez elle.

Observation 3 :

Il s'agit d'une grande famille peulh polygame originaire de Farako dans la région de Koulikoro (Mali). Certains membres de la famille ont été reçus en consultation par l'équipe de Neurogénétique le 15/02/2016 pour trouble de la marche. L'interrogatoire a retrouvé plusieurs cas similaires dans la famille (voir Figure 19 : pédigrée).

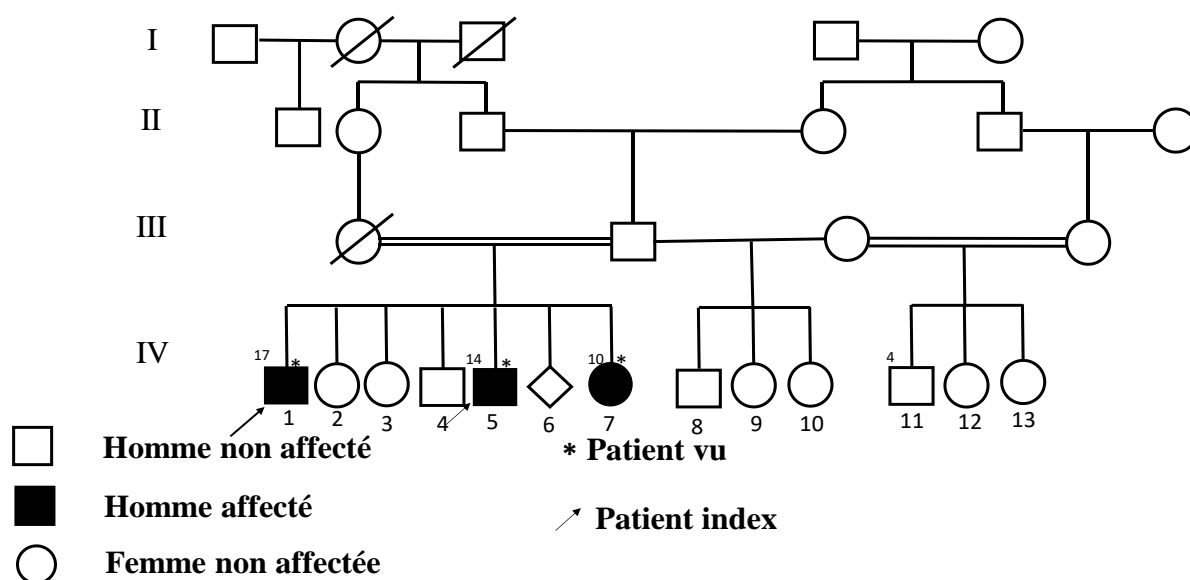


Figure 19 : Arbre généalogique de la 3^{ème} famille

Le patient index âgé de 20 ans, était élève, résidant à Farako. Il nous a été référé par un neurologue pour suspicion d'ataxie spinocérébelleuse. L'interrogatoire avait révélé que le début remonterait à l'âge de 16 ans marqué par des troubles de la marche. L'examen neurologique avait retrouvé une marche ébrieuse avec un élargissement du polygone de sustentation, une marche en tandem

impossible, une dysarthrie, un nystagmus multidirectionnel, une hypoacousie bilatérale, un trouble de la sensibilité profonde aux quatre membres.

La TDM cérébrale avait retrouvé un début d'atrophie cérébelleuse, la vitamine E dosée est revenue normale. La consultation ORL avait conclu à une surdité de transmission.

Les hypothèses diagnostiques évoquées furent : l'ataxie de Friedreich, l'ataxie telangiectasie et l'ataxie avec déficit en vitamine E.

Le test génétique est revenu négatif pour l'ataxie de Friedreich.

Le séquençage de l'exome a montré 6 variantes homozygotes sur 3 gènes différents (*ATM*, *ARCA3*, *SIL1*).

ATM	Variante G>A/A	Position génomique c.-111G>A	Rapportée
	Variante T>TA/TA	Position génomique c.3403-14dupA	Rapportée
	Variante G>A/A	Position génomique IVS33-170 G>A	Non rapportée
ANO 10	Variante C>T/T	Position génomique c.1385G>A(p.Arg462Gln)	Rapportée
	Variante T>C/C	Position génomique c.1293+9A>G	Rapportée
SIL 1	Variante T>C/C	Position génomique c.153A>G (p. Thr51)	Rapportée

DISCUSSION

7. Discussion

Il s'agissait d'une étude descriptive dont la partie clinique s'est déroulée au service de Neurologie du CHU du Point g et la partie génétique au Laboratoire de Neurosciences à la FMOS et dans les laboratoires partenaires du NIH aux Etats Unis et University College of London, Londres (Royaume-Uni) de Janvier 2018 à Mai 2019. L'objectif de cette étude a été de caractériser les familles avec le phénotype d'ARCA et d'identifier le désordre génétique sous-jacent. Au cours de cette période nous avons enrôlé 6 familles totalisant 12 patients, soit 2,12 % des pathologies neurologiques héréditaires vues au cours de nos consultations de neurogénétiques, présentant le phénotype d'ARCA.

Les sujets de notre étude étaient âgés de 13 à 32 ans et la tranche d'âge 16-30 ans était la plus représentée avec une fréquence de 66,67% avec un âge moyen de 20,5 ans. Cette moyenne concorde avec celle rapportée par (Bou Ighjdane et al 2016) au Maroc qui avait trouvé un âge moyen de 21,3 ans.

L'âge moyen de début des symptômes était de 8,08 ans avec des extrêmes allant de 1 à 21 ans et la tranche d'âge 1-10 ans était la plus représentée. Ce résultat concorde avec celui de la littérature qui stipule que l'âge de début des ARCA est inférieur à 30 ans (Anheim et al 2010).

Le sexe masculin était le plus représenté avec un sexe ratio de 3. Ce résultat est supérieur à celui de (Bou Ighjdane et al 2016) au Maroc qui avait trouvé un sexe ratio H/F de 1,1. Cette différence pourrait s'expliquer par la petite taille de notre échantillon.

Les troubles de la marche étaient le motif de consultation le plus fréquent soit 91,67% et le syndrome cérébelleux prédominait le tableau clinique retrouvé chez 100% de nos patients. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature (Francesc Palau et al Orphanet journal of rare diseases 2006).

Une dysarthrie avait été retrouvée chez 58,33% de nos patients ce qui est proche de celui de (Bou Ighjdane et al 2016) au Maroc qui avait retrouvé 65%.

Un signe de Babinski a été retrouvé chez 58,33% de nos patients. Ce résultat comparable à celui de (Bou Ighjdane et al 2016) qui avait retrouvé 60%.

Le nystagmus était retrouvé chez 66,67% de nos patients. Notre résultat est supérieur à celui de (Hamza et 2015) en Algérie qui avait retrouvé 54,41%, ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous ayons vu nos patients à un stade un peu tardif de la maladie et que le nystagmus n'apparaisse généralement pas au stade précoce. La scoliose était retrouvée chez 33,33% de nos patients ceci concorde avec de celui de (Bou Ighjdane et al 2016) qui avait retrouvé 25%.

La TDM cérébrale a été réalisée chez 4 de nos patients soit une fréquence de 33,33% et avait retrouvé une atrophie des hémisphères cérébelleux chez 25% qui concorde avec celui de (Hamza et 2015) en Algérie qui avait retrouvé 20,6%.

L'électroneuromyographie a été réalisé chez 7 patients soit une fréquence de 58,33%. Elle avait retrouvé une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante chez 28,57% de nos patients. Ce résultat est proche de celui de (Hamza et al 2015) qui avait retrouvé 35,3%.

Sur le plan génétique, le gène *FXN* situé sur le chromosome 9q13 responsable de la maladie de Friedreich a été séquencé chez 3 patients (3 familles) et est revenu positif chez 1 patient (1 famille) avec une répétition de trinucleotide GAA de 999 et 766 sur les allèles respectifs. Ce résultat concorde avec les données de la littérature qui rapportent que les allèles causant l'ataxie de Friedreich ont généralement entre 70-1500 répétitions de GAA (Parkinson MH et al 2013).

L'expansion du trinucleotide était situé sur le premier intron du gene *FXN*. Ce résultat est compatible avec les données de la littérature (Campuzano et al 1996 ; Cossee et al 1999 ; Gellera et al 2007).

L'âge de début des symptômes du patient était de 14 ans qui concorde avec l'âge rapporté par la littérature qui est avant 20 ans (Geoffroy et al 1976).

Le patient avait une ataxie cérébelleuse et proprioceptive, une dysarthrie, un syndrome pyramidal bilatéral, une hypoacousie, une scoliose, des pieux creux.

Tous ces signes ont été rapporté dans la littérature (Shinnick et al. BMC Neurology 2016 ; Wedding et al. 2015 ; P. J. Lamont et al 1997).

L'IRM réalisée est revenue normale, cela s'explique par le fait qu'il n'y a généralement pas d'atrophie cérébelleuse au début de la maladie (Ingall et al. 1991 ; Said et al 1986 ; Zouari et al 1998). L'ENMG a montré une polyneuropathie sensitive axonale qui concorde avec les données de la littérature (Ingall et al. 1991 ; Said et al 1986 ; Zouari et al 1998).

A la lumière de ces données, nous rapportons ainsi le tout premier cas d'ataxie de friedreich génétiquement confirmé au Mali, mais aussi en Afrique subsaharienne après celui rapporté en Afrique du sud.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

8. Conclusion et perspectives

Les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives (ARCA) constituent cliniquement et génétiquement un groupe hétérogène de pathologies neurodégénératives très rares, handicapante et non curable qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. Elles sont d'une grande diversité clinique rendant de ce fait, très difficile le diagnostic de certitude sans l'aide de la génétique.

Le Service de Neurologie du CHU du Point "G" a servi de cadre d'étude de recherche active, longitudinale et descriptive, sur l'aspect clinique, paraclinique et génétique des ARCAs. Au terme de cette étude nous avons enrôlé 6 familles totalisant 12 patients avec le phénotype d'ARCA, nous rappelant ainsi l'existence de ces pathologies en Afrique et plus particulièrement en Afrique sub-saharienne. Durant notre étude nous avons trouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 3 et nos patients étaient âgés de 13 à 32 ans. La tranche d'âge 16-30 ans a été la plus représentée avec une fréquence de 66,67%. Cette étude nous a permis de constater que les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives sont plus fréquentes dans les régions qui ont tendance à pratiquer le mariage intra ethnique et/ou intra-communautaire. Au cours de notre étude nous avons testé trois gènes candidats qui est revenue positif chez 1 seul patient.

Comme perspectives une étude multicentrique s'avère nécessaire pour mieux étayer les caractéristiques cliniques, paracliniques et génétiques des ARCAs.

RECOMMENDATIONS

9. Recommandations

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

Aux autorités sanitaires et politiques :

- Renforcer l'enseignement de la génétique dans le système éducatif.
- Assurer la formation des chercheurs, des médecins et des étudiants dans les domaines de la génétique et de la biologie moléculaire.
- Utiliser les médias pour véhiculer les informations sur les maladies génétiques, les risques pour les autres membres de la famille (sketchs, radios entre autres).

Aux personnels de santé :

- Référer à temps tous les cas de trouble de la marche progressive avec une histoire familiale ou non à des structures spécialisées.
- Focaliser la sensibilisation à travers des conseils au sein de la population sur les conséquences et risques chez les ethnies cibles à haute tendance aux mariages intra ethniques et/ou intra-communautaires.

Aux populations :

- Consulter pour tout cas de trouble progressif de la marche.
- Eviter la stigmatisation des patients souffrant d'ataxies et faciliter leur insertion sociale.
- S'organiser en association pour donner une meilleure visibilité à ces maladies.

REFERENCES

Références

- 1- KISSANI, N. « Les Ataxies Cérébelleuses Héritaires: Expérience du service de neurologie au CHU Med VI Marrakech », 2016.
- 2- Soong, Bing-wen, et Henry L. Paulson. « Spinocerebellar Ataxias: An Update ». *Current Opinion in Neurology* 20, n° 4 (août 2007): 438.
- 3- Ogun, Shamsideen Abayomi, Sandra Martins, Philip B. Adebayo, Clara O. Dawodu, Jorge Sequeiros, et Michael F. Finkel. « Machado–Joseph Disease in a Nigerian Family: Mutational Origin and Review of the Literature ». *European Journal of Human Genetics* 23, n° 2 (février 2015): 271-73.
- 4- Thauvin-Robinet, C, L Faivre, C Cazeneuve, et A Dürr. « Les ataxies spinocérébelleuses ». *MISE AU POINT*, s. d., 6.
- 5- Ruano, Luis, Claudia Melo, M. Carolina Silva, et Paula Coutinho. « The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies ». *Neuroepidemiology* 42, n° 3 (2014): 174-83.
- 6- R.Sridharan, K.Radhakrishnan, P.P.Ashok, M.E.Moussa « Prevalence and pattern or Spinocerebellar degenerations in Northerneastern Libya » *Brain* 108, n° 4 (1985) : 831-843.
- 7- G.Landouré, M.Fanny, M.Katherine, L.Madany, M.Sangaré, N.Bocoum, K.Bakayoko, C.O.Guinto, M.Traoré, K.Fischbek « Novel mutation in the ATM gene in a Malian family with Ataxia Telangiectasia » *Journal of Neurology* 260, n° 1 (2012) : 324-326.
- 8- Lagier-Tourenne, Clotilde Delphine. « Identification des gènes responsables du syndrome de marinesco-Sjögren et d'une forme d'ataxie avec déficient en coenzyme Q10 ». Thesis, Strasbourg 1, 2007.
- 9- Fogel, Brent L., et Susan Perlman. « Clinical Features and Molecular Genetics of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias ». *The Lancet. Neurology* 6, n° 3 (mars 2007): 245-57.
- 10- Anheim, M., M. Fleury, B. Monga, V. Laugel, D. Chaigne, G. Rodier, E. Ginglinger, et al. « Epidemiological, Clinical, Paraclinical and Molecular Study

of a Cohort of 102 Patients Affected with Autosomal Recessive Progressive Cerebellar Ataxia from Alsace, Eastern France: Implications for Clinical Management ». *Neurogenetics* 11, n° 1 (1 février 2010): 1-12.

11- 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 : A Journal of Neurology* 104, n° 3 (septembre 1981): 589-620.

12- Schulz, Jörg B., Sylvia Boesch, Katrin Bürk, Alexandra Dürr, Paola Giunti, Caterina Mariotti, Françoise Pousset, Ludger Schöls, Pierre Vankan, et Massimo Pandolfo. « Diagnosis and Treatment of Friedreich Ataxia: A European Perspective ». *Nature Reviews Neurology* 5, n° 4 (avril 2009): 222-34.

13- Palau, Francesc, et Carmen Espinós. « Autosomal recessive cerebellar ataxias ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1, n° 1 (17 novembre 2006): 47.

14- Anheim, M. « Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives ». *Revue Neurologique, Le cervelet*, 167, n° 5 (1 mai 2011): 372-84.

15- Brice, Alexis. « Friedreich ataxia ». *Update*, 2004.

16- Cossée, Mireille, Michèle Schmitt, Victoria Campuzano, Laurence Reutenauer, Céline Moutou, Jean-Louis Mandel, et Michel Koenig. « Evolution of the Friedreich's Ataxia Trinucleotide Repeat Expansion: Founder Effect and Premutations ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94, n° 14 (8 juillet 1997): 7452-57.

17- Chun, Helen H., et Richard A. Gatti. « Ataxia–telangiectasia, an evolving phenotype ». *DNA Repair* 3, n° 8 (2004): 1187-96.

18- Swift, M. « Genetics and Epidemiology of Ataxia-Telangiectasia. » *Kroc Foundation Series* 19 (1985): 133-46.

19- Almaguer-Mederos, Luis E., Louise Sarr, Jorge Vega Abascal, Raúl Aguilera-Rodríguez, Maydelis Avila Martín, M. I. A. Khalil, Muhammed Ammar Al-Jafari, Laura de Jorge López, Victor Volpini, et Ousman Nyan.

- « Spinocerebellar Ataxia Type 2 in The Gambia: A Case Report ». *Journal of the Neurological Sciences* 349, n° 1 (15 février 2015): 269-71.
- 20- Verbeek, Dineke S., et Bart P. C. van de Warrenburg. « Genetics of the Dominant Ataxias ». *Seminars in Neurology* 31, n° 5 (novembre 2011): 461-69.
- 21- Brody, Jonathan R., Eric S. Calhoun, Eike Gallmeier, Talisa D. Creavalle, et Scott E. Kern. « Ultra-Fast High-Resolution Agarose Electrophoresis of DNA and RNA Using Low-Molarity Conductive Media ». *BioTechniques* 37, n° 4 (octobre 2004): 598, 600, 602.
- 22- Anheim, M., et C. Tranchant. « Neuropathies périphériques associées aux ataxies cérébelleuses héréditaires ». *Revue Neurologique*, XIVes Journées des maladies du système nerveux périphérique, 167, n° 1 (1 janvier 2011): 72-76.
- 23- Beaudin, Marie, Christopher J. Klein, Guy A. Rouleau, et Nicolas Dupré. « Systematic Review of Autosomal Recessive Ataxias and Proposal for a Classification ». *Cerebellum & Ataxias* 4 (2017): 3.
- 24- Braga Neto, Pedro, José Luiz Pedroso, Sheng-Han Kuo, C. França Marcondes Junior, Hélio Afonso Ghizoni Teive, et Orlando Graziani Povoas Barsottini. « Current Concepts in the Treatment of Hereditary Ataxias ». *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 74, n° 3 (mars 2016): 244-52.
- 25- Said, G., M. H. Marion, J. Selva, et C. Jamet. « Hypotrophic and Dying-Back Nerve Fibers in Friedreich's Ataxia ». *Neurology* 36, n° 10 (octobre 1986): 1292-99.
- 26- Zouari, M, M Feki, C Ben Hamida, A Larnaout, I Turki, S Belal, A Mebazaa, M. Ben Hamida, et F Hentati. « Electrophysiological and nerve biopsy: comparative study in Friedreich's ataxia and Friedreich's ataxia phenotype with vitamin E deficiency ». *Neuromuscular Disorders* 8, n° 6 (1 août 1998): 416-25.
- 27- Hamza, Wahiba, Lamia Ali Pacha, Tarik Hamadouche, Jean Muller, Nathalie Drouot, Farida Ferrat, Samira Makri, et al. « Molecular and clinical

study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia ».

BMC Medical Genetics 16, n° 1 (12 juin 2015): 36.

28- Rossi, Malco, Mathieu Anheim, Alexandra Durr, Christine Klein, Michel Koenig, Matthis Synofzik, Connie Marras, Bart P. van de Warrenburg, et International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Classification and Nomenclature of Genetic Movement Disorders. « The Genetic Nomenclature of Recessive Cerebellar Ataxias ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 33, n° 7 (2018): 1056-76.

29- Parkinson, Michael H., Sylvia Boesch, Wolfgang Nachbauer, Caterina Mariotti, et Paola Giunti. « Clinical Features of Friedreich's Ataxia: Classical and Atypical Phenotypes ». *Journal of Neurochemistry* 126, n° s1 (2013): 103-17.

30- Campuzano, Victoria, Laura Montermini, Maria Dolores Moltò, Luigi Pianese, Mireille Cossée, Francesca Cavalcanti, Eugenia Monros, et al. « Friedreich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion ». *Science* 271, n° 5254 (8 mars 1996): 1423-27.

31- Cossée, Mireille, Alexandra Dürr, Michèle Schmitt, Niklas Dahl, Paul Trouillas, Patricia Allinson, Markus Kostrzewa, et al. « Friedreich's Ataxia: Point Mutations and Clinical Presentation of Compound Heterozygotes ». *Annals of Neurology* 45, n° 2 (1999): 200-206.

32- Gellera, Cinzia, Barbara Castellotti, Caterina Mariotti, Rossana Mineri, Viviana Seveso, Stefano DiDonato, et Franco Taroni. « Frataxin Gene Point Mutations in Italian Friedreich Ataxia Patients ». *Neurogenetics* 8, n° 4 (1 novembre 2007): 289-99.

33- Geoffroy, G., A. Barbeau, G. Breton, B. Lemieux, M. Aube, C. Leger, et J. P. Bouchard. « Clinical Description and Roentgenologic Evaluation of Patients with Friedreich's Ataxia ». *Canadian Journal of Neurological Sciences* 3, n° 4 (novembre 1976): 279-86.

34- Shinnick, Julianna E., Charles J. Isaacs, Sharon Vivaldi, Kimberly Schadt, et David R. Lynch. « Friedreich Ataxia and nephrotic syndrome: a series of two patients ». *BMC Neurology* 16, n° 1 (12 janvier 2016): 3.

35- Wedding, Iselin Marie, Mette Kroken, Sandra Pilar Henriksen, Kaja Kristine Selmer, Torunn Fiskerstrand, Per Morten Knappskog, Tone Berge, et Chantal ME Tallaksen. « Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10, n° 1 (4 septembre 2015): 108.

36- Lamont, P. J., M. B. Davis, et N. W. Wood. « Identification and Sizing of the GAA Trinucleotide Repeat Expansion of Friedreich's Ataxia in 56 Patients. Clinical and Genetic Correlates. » *Brain* 120, n° 4 (1 avril 1997): 673-80.

Annexes

Annexe1:

Procédure d'extraction de l'ADN

On a procédé à l'extraction selon 6 étapes en utilisant les tubes de 50ml EDTA, avec les numéros des stickers correspondant qui sont les numéros d'entrées et de confidentialités des patients.

1^{ère} étape:

But : elle a but d'obtenir les globules blancs puisqu'ils contiennent L'ADN.

La mise en tube de 30ml de RBC cell lysis solution, et on ajoute de 10ml de sang puis on remue 10 fois environ afin d'obtenir un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température (15-25°C), puis centrifugé à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant 2 min. On verse avec précaution le liquide surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant 200 ul du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2^{ème} étape:

But : de lyser les leucocytes contenant l'ADN.

On procède par l'application du vortex vigoureusement sur le pellet dans liquide résiduel brièvement jusqu'à ce que le pellet soit complètement dispersé dans le liquide. On ajoute 10 ml de cell lysis solution puis vortex fortement pendant de 10s et ainsi une solution gluante est obtenue.

3^{ème} étape:

But : c'est de précipiter les protéines (d'assembler les protéines)

On ajoute 3.33 ml de protéine précipitation à la solution obtenue à l'étape précédente et à vortexer vigoureusement pendant 20s puis centrifuge à 25°C 2000 x g (rcf)* pendant 5 secondes.

4^{ème} étape:

But : c'est de précipiter l'ADN (rassembler l'ADN)

La mise en tube de 10ml de propanol-2 dans de nouveau tube 50 ml EDTA avec les mêmes numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation

terminée le liquide surnageant sera versé dans de nouveaux tubes contenant du propranol, puis remué 50 fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant. Centrifugé à 25°C, 2000 x g (rcf)* pendant 3 secondes.

Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond au pelleté d'ADN à sécher pendant 5 min.

5^{ème} étape:

But : le lavage de l'ADN

On ajoute 10 ml d'éthanol 70%: préparé à partir de 35ml éthanol pur et 15ml d'eau pour un tube de 50ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)* pendant une seconde car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN, et laisser sécher pendant 15 minutes.

6^{ème} étape:

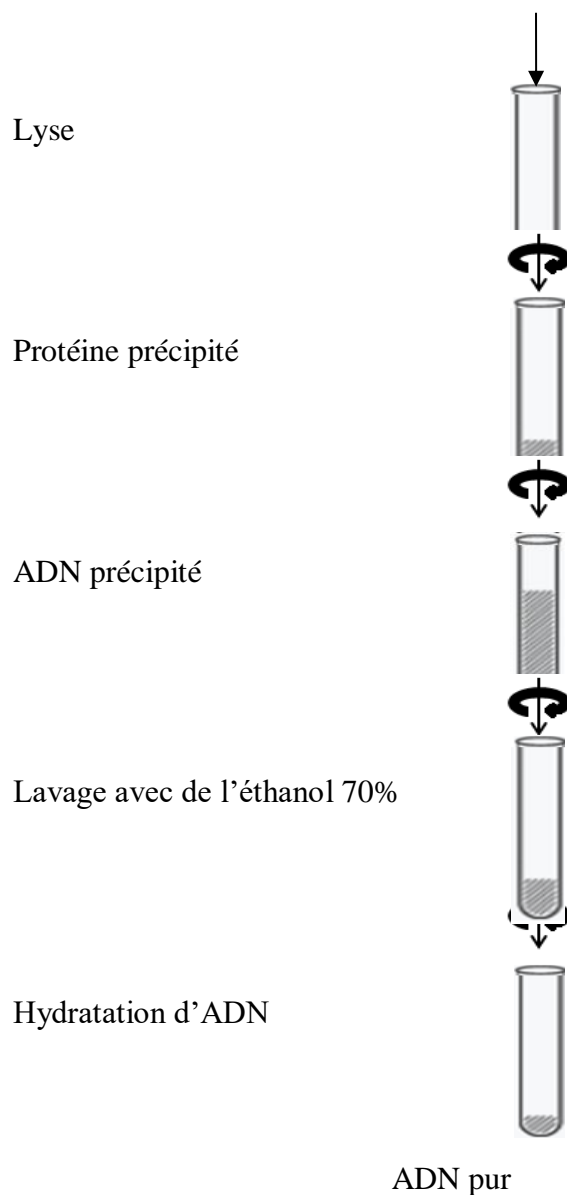
But : réhydratation d'ADN

Après le séchage, on ajoute 500ul de DNA hydratation solution et secouer à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°C pendant une heure.

Une fois l'heure épuisée, centrifugé l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit.

Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, conserver à -80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

Schéma d'extraction d'ADN Simple



Annexe 2:

Technique d'amplification de l'ADN: PCR (Polymerase Chain Reaction)

But: Elle a pour but de produire une quantité élevée d'un fragment d'ADN.

Réactifs: la PCR a été effectuée en utilisant les réactifs suivants

- ADN à amplifier
- Amorces: pour initier la synthèse d'ADN, le choix des amorces se fait selon les critères ci-dessous cités :
 - 19-24pb
 - Un en avant (5')

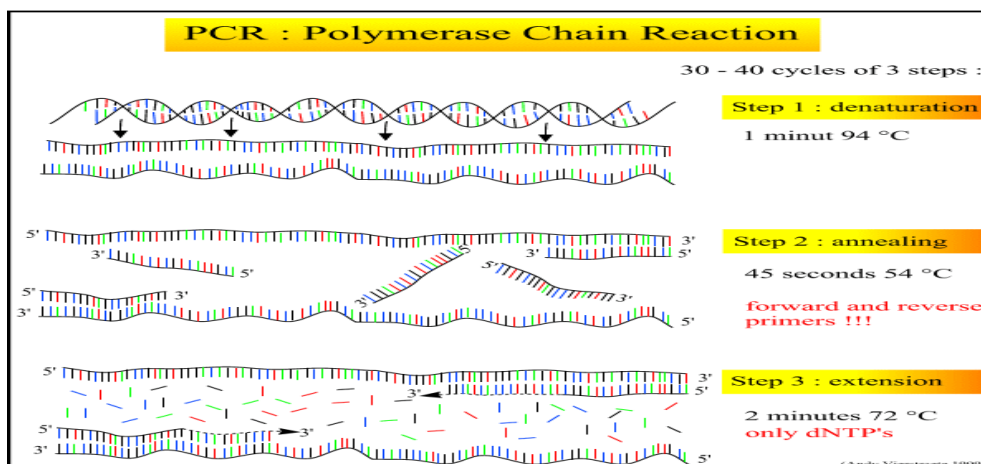
- Un en inverse (3')
- C ou G aux bouts
- 50% AT, si possible
- dNTPs (désoxynucléoside triphosphates)
- Polymérase (enzyme): assemble le nouveau brin d'ADN
- Solution tampon: qui permet à la réaction de se tenir
- Eau distillée

Phases: on procède selon 3 étapes de 30- 40 cycles voir figure ci-dessous.

Etape 1: dénaturation

Etape 2: recuit

Etape 3: extension



Résultat: c'est obtenir 100 000 paires de bases en une minute environ voir figure ci-dessous

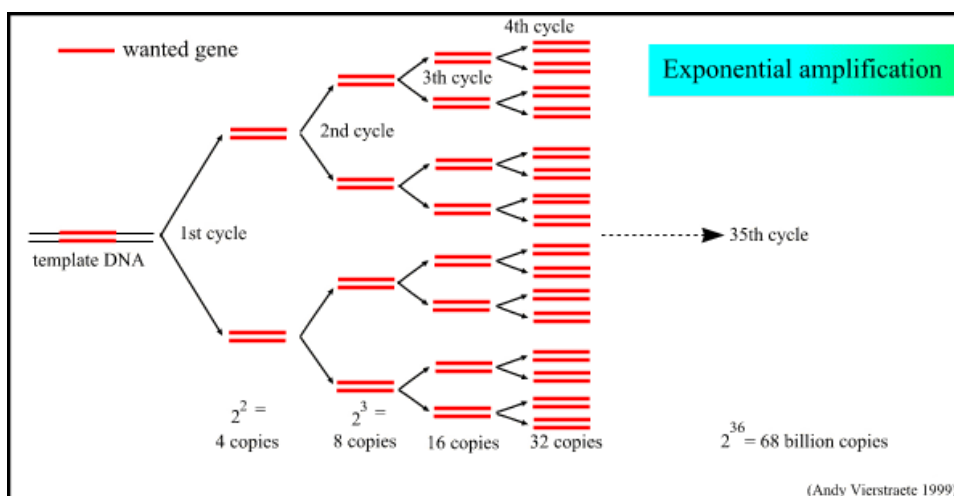


Figure 1: résultat de la PCR de deux copies à 32 copies

Clinical and genetic studies of hereditary neurological disorders in Mali

Social demographic information:

Date

/__/__/__/__/__/__

ID: /__/__/__/__/__

Sticker

/__/__/__/__/__

Age: (years)

Gender:

1=Male 2 = Female

Weight (Kg)

Height (cm)

Blood pressure(mm Hg):

Village of origin:

Village/City of current residency:

Ethnic group* : 1=Bamanan 2=Fulani 3=Shonrai 4=Soninke5=Manika 6=Kassonka

7=Bozo8=Dogon 9=Senoufo10=Dafing 11= Mianka 12=Others

If other Specify

Mother's ethnic group*

Paternal grandmother's ethnic group*

Maternal grandmother's ethnic group*

Consanguinity: between parents 1=Y 0=N

Between paternal grandparents: 1=Y 0=N

Between maternal grandparents:1=

Y 0=N

Education level : 0=Illeterate

1= Primary

2=Secondary

3=Higher

4=other

Occupation: 1=Unemployed 2=Official 3=Housewife 4=Traders 5=Occupation Worker
6=Liberal 7=Pupils or Students 8=Farmer 9=Fisherman 10=Breeder 12=Other

If other occupation specify :

Average income before disease onset (CFA)

Average income after

Medical information:

Main complain

First symptoms

Age at onset (year)

Collective representations of the disease:

1. What is the illness you are suffering from? _____

a. Specify it with a lay word: _____

b. Specify it with a specialist word: _____

2. How does it

express? _____

3. What are the signs of this

disease? _____

4. What are the causes of this

disease? _____

5. What are the solutions for taking care of this

disease? _____

6. Is this disease curable? Yes or No _____

7. If yes, is there a

treatment? _____

Experience of the disease:

Respond to Yes, No, DK (doesn't know)

1) Do you often have violent headaches? _____

2) Do you currently eat very well? (nugu da yèlè) _____

3) Do you have a satisfactory sleep? (sunogo ka fori) _____

- 4) Do you often have nightmares? (sogo jugu)_____
- 5) Do you often have warning dreams? (sogo fari)_____
- 6) Do you easily get afraid? (jatikè kadi)_____
- 7) Do you have palpitations? (dusu pan pan)_____
- 8) Do you often have thoracic oppressions? (nenakili degun)_____
- 9) Are you currently irritable? (dusu bo)_____
- 10) Do you currently have memory lapses? (hakili bo)_____
- 11) Do you currently have thoughts that keep your mind off things so that you cannot sleep?
(ka miri kojugu fo ka i bali ka sunogo)_____
- 12) Do you unhappy? (dusu kasilen)_____
- 13) Did you lose hope? (jigui misenya kow la)_____
- 14) Do you currently have problems in your relationship with others? (a ka gelen i ma ka don mogow la sisan)_____
- 15) Do you consider yourself as lucky? (e fe, e garijige kadi wa)_____
- 16) Do you take care of yourself like before? (i tun be i yere la don cogoya min na, sisan, i be i yere la don o cogo kelen na wa)_____
- 17) Do you currently think being able to count on someone? (jigiya be i la wa?)_____
- 18) Do you think about the future? (ka sini nyè sigi)_____
- 19) Do you feel tired with no reason, even in the morning on waking?_____
- 20) Did you lose interest for things? (fosi nège te i minè)_____
- 21) Do you currently feel a physical unease so that it bothers you? (fari faga min bi e ka kow kè ta bali)_____
- 22) Are you used to take many treatments without obtaining satisfaction?_____
- 23) Do you currently have bad thoughts? (ka miri ko juguw la)_____
- 24) If you see people talk to each other, would you think that they are talking about you?_____
- 25) Do you currently think that someone is seeking to harm you, whatever mean used for this purpose?_____
- 26) Do you hear or see things that other do not? (i be fè yé to té moukalama)_____
- 27) Do you, some days, have visit of “spirits” (non-human)? (kun na fenw)_____
- 28) Do you think being a much more important person than what others think?_____
- 29) Do you think having special powers (extraordinary), too unusual_____

Clinical examination:

Head and neck:

Consciousness: 0=Normal 1=Abnormal

Orientation: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 1=time 2=place 3=time+place

Memory: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 1=anterograde, 2=retrograde, 3=anterograde+retrograde

Nystagmus: 0=Absent 1=Present

If present specify: 1=horizontal 2=vertical 3=horizontal+unidirectional

4=horizontal+bidirectional

Oculomotricity: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 1=III 2=IV 3=VI 4= VII 5=III+IV 6=III+VI 7=IV+VI 8=III+IV+VI

Dysarthria: 0=Absent 1=Present

If present specify: 1=spastic 2=slurred speech

Akinesia: 0=Absent 1=Present Hoarseness of voice: 0=Absent 1=Present

Visual loss: 0=Absent 1=Present Hearing loss: 0=Absent 1=Present

Tongue atrophy : 0=Absent 1=Present

Tongue fasciculations : 0=Absent 1=Present

Facial weakness: 0=Absent 1=Present

Cervical muscle: 0=Abnormal 1=Normal

Upper limbs:

Weakness: 0=Absent 1=Present

If present specify 1=Symmetric 2=Asymmetric

Rigidity: 0=Absent 1=Present If present specify 1=plastic 2=non plastic

Atrophy: 0=Absent 1=Present If present specify 1=Symmetric 2=Asymmetric

Scapular winging: 0=Absent 1=Present

Sensory: 1=Normal 2=Abnormal

If abnormal specify: 1=light touch 2=pinprick 3=temperature 4=vibration 5=light touch+pinprick 6=light touch+temperature 7=light touch+vibration 8=pinprick+temp 9=pinprick+temp+vibration 10=temp+vibration

Joint position: 1=Normal 2=Abnormal Fasciculations: 0=Absent 1=Present

Tonus: 1=Normal 2=Hypotonic 3=Hypertonic

If hypertonic specify 1=Plastic 2=spastic

Dysmetria: 0=Absent 1=Present If present worse eye closed? 0=No 1=Yes

Adiadochokinesia: 0=Absent 1=Present Reflexes: 1=Normal 2=Brisk 3=Reduced/abs

Idiomotor reflexes: 1=Normal 2=Reduced/ abs

Skeletal deformities: 0=Absent 1=Present

If Skeletal deformities present specify

Trunk:

Atrophy: 0=Absent 1=Present

Urinary incontinence: 0=Absent 1=Present Bowel incontinence: 0=Absent 1=Present

Skeletal deformities: 0=Absent 1=Present If present specify: 1=scoliosis 2=cyphosis

Fasciculations: 0=Absent 1=Present

Lower limbs:

Weakness: 0=Absent 1=Present If present specify 1=Distal 2=Proximal

Atrophy: 0=Absent 1=Present If present specify 1=Distal 2=Proximal

Sensory: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify : 1=light touch 2=pinprick 3=temperature 4= vibration

Joint position: 1=Normal 2=Abnormal Fasciculations: 0=Absent 1=Present

Tonus: 1=Normal 2=Hypotonic 3=Hypertonic Dysmetria: 0=Absent 1=Present

Reflexes: 1=Normal 2=Brisk 3=Reduced/Abs

Plantar stimulation: 1=In flexion 2=Indifferent 3=Extension

Skeletal deformities: 1=Absent 2=Hammer toes 3=Contracture flexion 4=Pes cavus

Romberg: 1=Normal 2=Oscillations 3=Oscillations+Worse eye closed 4=Desequilibrium
5=Desequilibrium+Worse eye closed

Gait: 1=Normal 2=Waddling 3=Wide polygon of support 4=Oscillations 5=Spastic gait
6=Steppage 7=Wide polygon of support+Oscillations

Tandem gait: 1=Normal 2=Difficult 3=Impossible Gower sign: 0=Absent 1=Present

Specialized examination:

Eye examination: 1=Normal 2=Visual loss 3=Optic atrophy 4=Pigmentary retinopathy
5=Maculopathy 6=Visual loss/Optic atrophy 7=Visual loss/Pigmentary retinopathy
8=Visual loss + telangiectasia 9=Other to specify

ENT examination: Audiogram: 0 = Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 1=High frequencies 2=Low frequencies

Tympanogram: 0=Normal 1=Abnormal

Laryngoscopy: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify side: 1=Paralysis of right vocal folds 2=Paralysis of left vocal folds

3=Bilateral paralysis of vocal folds

Heart examination: 1=Normal 2=Cardiomyopathy hypertrophic 3=Cardiomyopathy

constrictive 4=HTA 5= Arythmia 6=HTA/Cardiomyopathy hypertrophic

7=HTA/Cardiomyopathy constrictive 8=HTA/Arythmia 9 = Other to specify

EKG

Blood checkup:

Blood glucose: 0= Normal 1= low 2= High

CK levels: 0= Normal 1= High

Aldolase: 0= Normal 1= High

LDH: 0= Normal 1= High

usTSH: 0 = Normal 1= low 2= High

FT4: 0= Normal 1= Low 2= High

Vitamin levels: B1: 0 = Normal 1 = low 2 = High

B6: 0 = Normal 1= low 2= High

B12: 0 = Normal 1= low 2= High

E: 0= Normal 1= low 2= High

Blood cell count: 1= Normal 2=Anemia

If anemia 3= Normochrome+Normocytosis 4=Normochrome+Microcytosis 5=

Normochrome+ Megaloblastic 6= Hypochrome+Normocytosis 7=

Hypochrome+Microcytosis 8= Hypochrome+Megaloblastic

ASAT: 0 = Normal 1 = High

ALAT: 0 = Normal 1= High

Creatinine: 0 = Normal 1 = High

CRP: 0 = Negative 1= Positive

Myoglobinuria: 0 = Absent 1= Present

HTLV-1/2: 0 = Negative 1 = Positive

If positive specify: 1= 1 2= 2

Lyme disease: 0 = Negative 1 = Positive

Images:

Brain MRI

Brain CT-scan

Spinal MRI

Chest X-rays

Long bones X-rays

Joint X-rays

Available samples/tissues:

DNA: 1=Yes 0=No

RNA: 1 = Yes 0 =No

cDNA: 1=Yes 0=No

Skin biopsy: 1 = Yes 0 = No

Muscle biopsy: 1 = Yes 0 = No

Lymphoblast cell lines: 1 = Yes 0 =No

Fibroblast cell lines: 1=Yes 0=No

IPs cell lines: 1 = Yes 0 = No

Genetic analysis:

Linkage analysis: 1=Yes

0=No

If yes, region of interest

LOD score:

Gene testing results:

Gene name

Genomic position of variant Protein translation

Exome sequencing:

Gene name

Genomic position

Protein translation

SNPs found:

Data access and sample sharing:

Data sharing: 1 = Yes 0 = No

Sample sharing: 1 = Yes 0 = No

FICHE SIGNALITIQUE

Nom: CISSE

Prénom: Cheick Abdel Kader Email: cissecheick81@yahoo.com

Titre: Etude clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives au Mali dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Année universitaire: 2018 - 2019

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Faculté de la Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt: Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, recherche scientifique.

Résumé:

Cette étude de recherche a concerné des patients souffrant d'ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive ou des cas sporadiques sans autre cause commune, vus en consultation dans le Service de Neurologie de l'hôpital de C.H.U Point G ou à domicile de Janvier 2018 à Mai 2019. Elle s'était déroulée en deux phases: une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur les 282 familles colligées en consultation neurogénétique pendant la période d'étude, 6 familles avec 12 patients, répondant aux critères d'inclusion étaient retenues, soit une prévalence de 2,12% environ.

L'âge moyen de début était de $8,1 \pm 6,07$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 21 ans et la tranche d'âge et 1-10 ans était la plus représentée.

Le sexe masculin était prédominant, soit 75% avec un sexe ratio de 3. Kayes était la région la plus représentée avec 58,34%. L'ethnie peulh était majoritaire avec 83,34%.

Les troubles de la marche étaient le motif de consultation le plus fréquent soit une fréquence 91,7%, suivi des tremblement 8,3%.

La symptomatologie clinique était spécifiquement dominée par un syndrome cérébelleux stato-kinétique 100%, une dysarthrie 58,3%, un trouble de la sensibilité profonde 66,7%.

La consultation ophtalmologique a été réalisée chez 9 de nos patients, soit une fréquence de 75% des cas. Elle avait retrouvé une baisse de l'acuité visuelle chez 3 patients, soit une fréquence de 33,3 % et une maculopathie chez 2 patients, soit 22,2% des cas.

La consultation oto-rhino-laryngologique a été réalisée chez 4 patients, soit une fréquence de 33,3%. Elle avait retrouvé une surdité de transmission chez 3 patients, soit une fréquence de 75%.

Une anomalie a été retrouvée chez 50% de nos patients ayant réalisé la TDM cérébrale avec une atrophie cérébelleuse et vermienne à part égale.

L'IRM a retrouvé une atrophie cérébelleuse chez un patient, soit 50%.

Le séquençage de trois gènes dont celui de FXN responsable de l'ataxie de Friedreich réalisé chez cinq patients de cinq familles différentes, soit une fréquence de 42%. Il est revenu positif chez 1 seul patient avec expansion de 999 et 766 du triplet GAA sur les allèles respectifs.

Le séquençage de l'exome a été fait chez 3 patients, soit une fréquence de 25%.

Dans notre étude tous les 12 patients 100% ont bénéficié d'une rééducation physique. 4 de nos patients soit 33,33% ont reçu le piracétam 800 mg comme traitement symptomatique à la posologie de 1600 mg par jour pour améliorer le syndrome cérébelleux. 2 patients soit 16,67% ont été mis sous Baclofène en raison d'un comprimé trois fois par jour comme traitement symptomatique de la spasticité. Devant le syndrome extrapyramidal 1 patient 8,33% a été mis sous le Levo-Dopa en raison d'un comprimé deux fois par jour.

Mots clés: Ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive, ataxie de Friedreich, gène FXN, Mali.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure!