

Ataxie de Friedreich

Auteur : Professeur Alexis BRICE^{1,2}

Date de création : septembre 1997

Mises à jour: janvier 2002, juin 2003, octobre 2004

¹Département de génétique cytogénétique et embryologie, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. brice@ccr.jussieu.fr

²Membre du conseil éditorial d'Orphanet

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques/définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Modes de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

Résumé

L'ataxie de Friedreich est une maladie de transmission autosomique récessive, qui débute souvent dans l'enfance ou dans l'adolescence, mais parfois à l'âge adulte. Cette affection touche environ 1 personne sur 50 000 en France, aussi bien les hommes que les femmes. Elle se manifeste par des troubles de la coordination des mouvements, de l'articulation, associés à d'autres signes neurologiques (abolition des réflexes, troubles de la sensibilité profonde, pieds creux et scoliose) ainsi qu'à une cardiomyopathie et parfois à un diabète. La maladie évolue progressivement et la marche devient impossible sans aide après 10 à 20 ans d'évolution. Le gène responsable qui code pour la frataxine est connu depuis 1996 et un diagnostic par analyse génétique est possible. La maladie est due à une diminution de la frataxine qui retentit sur la mitochondrie en altérant le métabolisme énergétique de la cellule. De nouveaux traitements visant à restaurer la fonction mitochondriale sont en cours d'évaluation. La prise en charge nécessite un suivi neurologique, cardiologique et du diabète ; la rééducation fonctionnelle occupe une place importante dans le traitement de la maladie.

Mots-clés

Ataxie progressive, troubles de la marche, pieds creux, dégénérescence neuronale, Idébénone.

Nom de la maladie et ses synonymes

Ataxie de Friedreich

toute ataxie progressive, notamment compatible avec une maladie récessive autosomique.

Critères diagnostiques/définition

L'ataxie de Friedreich est la plus fréquente des ataxies héréditaires. Sur le plan clinique, cette pathologie se manifeste en moyenne vers quinze ans et 80% des cas apparaissent avant l'âge de 20 ans. Cependant, la maladie peut se développer plus tardivement, jusqu'à l'âge de 70 ans. Son diagnostic doit être évoqué devant

Diagnostic différentiel

Une autre ataxie s'exprime cliniquement de façon identique à la maladie de Friedreich, mais elle est associée à un déficit en vitamine E (Ataxia Friedreich-like with selective vitamin E deficiency, AVED). Cette forme est nettement plus fréquente en Afrique du Nord qu'en Europe. Le dosage de la vitamine E permet de porter le diagnostic. Le gène responsable de cette ataxie

est localisé sur le chromosome 8. Le diagnostic différentiel est essentiel puisque l'AVED est une des rares maladies neurodégénératives dont il est possible de ralentir, voire de stopper l'évolution par une supplémentation orale en vitamine E.

Incidence

L'incidence de la maladie de Friedreich est estimée à 1 pour 50 000 dans la population européenne.

Description clinique

Les premiers signes sont généralement des pieds creux et des troubles de la marche. La maladie associe les syndromes qui suivent.

- **Un syndrome neurologique progressif**

comportant un syndrome cérébelleux statique puis cinétique (dysmétrie, troubles de l'équilibre), ulo-cordonal postérieur avec une atteinte de la sensibilité profonde (aréflexie des membres), un syndrome pyramidal (signe de Babinski bilatéral) et une neuropathie axonale. Une dysarthrie apparaît progressivement. D'autres signes neurologiques (atteinte auditive, atrophie optique) peuvent être aussi rencontrés. Dans certaines formes tardives ou avec une mutation du gène qui code pour la frataxine, le syndrome pyramidal est au premier plan, entraînant une spasticité parfois inaugurale.

- **Un syndrome ostéo-articulaire** avec pied creux bilatéral, symétrique et cyphoscoliose dans plus de 75 % des cas.

- **Un syndrome viscéral et endocrinien** : la cardiomyopathie hypertrophique apparaît souvent quatre ou cinq ans après les premiers signes neurologiques, dans certaines formes de l'enfant, elle est inaugurale. Son incidence augmente au cours de l'évolution de l'affection. Une sténose sous-aortique est parfois retrouvée. Un diabète insuline sensible n'est pas rare (10 à 20 % des cas).

Les signes neurologiques sont liés essentiellement à une dégénérescence des neurones des ganglions rachidiens, des cordons postérieurs de la moelle et des faisceaux spino-cérébelleux.

L'évolution est lentement progressive. Les patients perdent la marche environ 15 ans après le début de la maladie et décèdent, souvent entre 40 et 50 ans, de complications cardio-pulmonaires.

Modes de prise en charge incluant les traitements

Des études récentes montrent que le coenzyme Q 10 ou ses dérivés (Idébénone), améliorent les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les muscles. Il est maintenant établi que l'Idébénone améliore souvent la cardiomyopathie dans cette maladie.

L'effet de ce traitement sur les signes neurologiques semble moindre et reste au cours d'évaluation. Compte tenu de l'absence d'effets secondaires graves, observés dans l'ataxie de Friedreich sous Idébénone, ce traitement est maintenant préconisé pour tous les patients à la dose de 5 à 7.5 mg/kg/jour. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est en cours mais la prescription avec autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est possible.

L'accent doit être mis aussi, sur les traitements symptomatiques visant à éviter les complications notamment cardiaques (troubles du rythme cardiaque ou insuffisance cardiaque) et à conserver une qualité de vie la meilleure possible. Une prise en charge par kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie permet d'utiliser au mieux les potentiels existants. Lutter contre la scoliose est indispensable afin de préserver la position assise et la fonction respiratoire. Le diabète nécessite un traitement spécifique. Certains traitements pharmacologiques permettent de lutter contre les contractures. Les précurseurs de la sérotonine ont été proposés pour améliorer l'ataxie cérébelleuse. L'usage de certains antibiotiques est déconseillé (pénicilline, phénicolols, aminosides, sulfamides, furadoïne), de même que les curarisants. Des aides techniques performantes sont utiles pour assurer une autonomie relative : fauteuil roulant électrique verticalisateur, appareils d'aide à la communication (coordonnées d'ergothérapeutes à demander à L'Association Nationale Française des Ergothérapeutes. <http://www.anfe.asso.fr/liens.html>).

Des modèles animaux reproduisant les signes neurologiques et/ou cardiaques de la maladie ont été générés et pourraient être utilisés dans le criblage de nouvelles thérapies potentielles.

Etiologie

L'ataxie de Friedreich est autosomique récessive. Une diminution très importante du transcrite de la protéine frataxine est la conséquence de l'anomalie génétique. La fonction exacte de cette protéine est à ce jour inconnue mais il est probable qu'elle intervienne dans l'assemblage et/ou le fonctionnement des protéines fer-soufre de la mitochondrie, impliquées dans la chaîne respiratoire. Localisé en 1988 sur le chromosome 9 en 9q13, le gène a été identifié en 1996. Il est démontré la présence d'une expansion d'un nucléotide GAA situé dans l'intron 1 du gène de la frataxine dans plus de 95 % des allèles.

La recherche de l'expansion est réalisée par « long range polymerase chain reaction PCR ou Southern Blot ». Le séquençage du gène est nécessaire à la mise en évidence de mutations ponctuelles.

L'âge de début, la progression vers la perte de la marche et l'apparition de plusieurs signes cliniques dont la cardiomyopathie et l'abolition des réflexes ostéo-tendineux sont corrélés avec la longueur des expansions et notamment avec la plus courte des deux copies chez le patient.

Méthodes de diagnostic biologique

L'association d'une ataxie progressive et d'une dysarthrie survenant chez un sujet jeune est évocatrice. L'électromyogramme (EMG) montre la présence d'une neuropathie axonale sensitive. Dans 80 % des cas, l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme (ECG) sont anormaux en raison de l'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique. Le diagnostic repose sur l'étude de l'ADN qui permet de mettre en évidence l'expansion du triplet GAA caractéristique ; cette expansion pouvant être présente, sur les deux allèles. La découverte du gène responsable a permis d'élargir le spectre clinique, en particulier des formes de l'adulte (âge de début jusqu'à 70 ans) et à des patients avec conservation des réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs, voire avec un syndrome pyramidal au premier plan.

Conseil génétique

Le risque de récurrence est de 1/4 pour les couples ayant un enfant atteint. Compte tenu du mode de transmission récessif autosomique, la maladie s'exprime exceptionnellement sur deux générations successives. Lorsqu'une personne est reconnue porteuse de l'anomalie à l'état homo ou hétérozygote, il est a priori possible de savoir si son conjoint est hétérozygote, mais compte tenu de la fréquence faible des hétérozygotes (environ 1/100), le risque encouru pour les enfants à naître est faible.

Diagnostic prénatal

Il peut être proposé pour les couples reconnus à risque qui souhaitent avoir un enfant.

Références

Mandel JL et coll. Le gène de l'ataxie de Friedreich : des applications diagnostiques et une controverse sans fondement. *Médecine-Sciences*. 1997 ; 13 : 253-4.

Rustin P, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet*. 1999; 354: 477-9.

Cossee M, Durr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, Kostrzewa M, Nivelon-Chevallier A, **Gustavson KH**, Kohlschutter A, Muller U, Mandel JL, Brice A, Koenig M, Cavalcanti F, Tammara A, De **Michele G**, Filla A, Coccozza S, Labuda M, Montermini L, Poirier J, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical

presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol*. 1999; 45:200-6.

Puccio H, Koenig M. Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet*. 2000;9: 887-92. *Neurosci Lett*. 2001;306:169-72.