Association française de l'ataxie de Friedreich
(AFAF)

L'ataxie de Friedreich *

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurologique évolutive héréditaire caractérisée par une dégénérescence spino-cérebelleuse (atteinte des voies allant du cervelet à la moelle épinière). Elle atteint indistinctement les deux sexes, débute le plus souvent à l'adolescence par des troubles de la marche et entraîne un handicap progressif associant notamment troubles moteurs et atteinte cardiaque.

QU'EST CE QUE L'ATAXIE DE FRIEDREICH ?

L'ataxie de Friedreich est la plus fréquente et la mieux individualisée d'un groupe d'affections : les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses (HDSC) : maladies héréditaires, dégénératives, touchant les neurones de la moelle et du cervelet. Elle a été décrite par le neurologue allemand Nicolas Friedreich en 1881. Sa fréquence est d'environ 1/50 000 habitants. Le terme d'ataxie désigne un trouble de la coordination des mouvements non dû à un déficit de la force musculaire (dû ici à la fois à l'atteinte du cervelet et à celle de la sensibilité profonde).

COMMENT SE MANIFESTE-T-ELLE ?

Au début

Les symptômes débutent le plus souvent au moment de la puberté, vers 13-14 ans. Ils peuvent débuter plus tôt et, depuis l'identification du gène, nous savons que les symptômes peuvent apparaître beaucoup plus tard (entre un an et cinquante ans). La maladie se manifeste par des troubles de la marche et de l'équilibre, par une incoordination des membres supérieurs (gestes lents et imprécis), et des difficultés d'élocution. Un examen approfondi démontrera les autres symptômes énumérés ci-dessous.

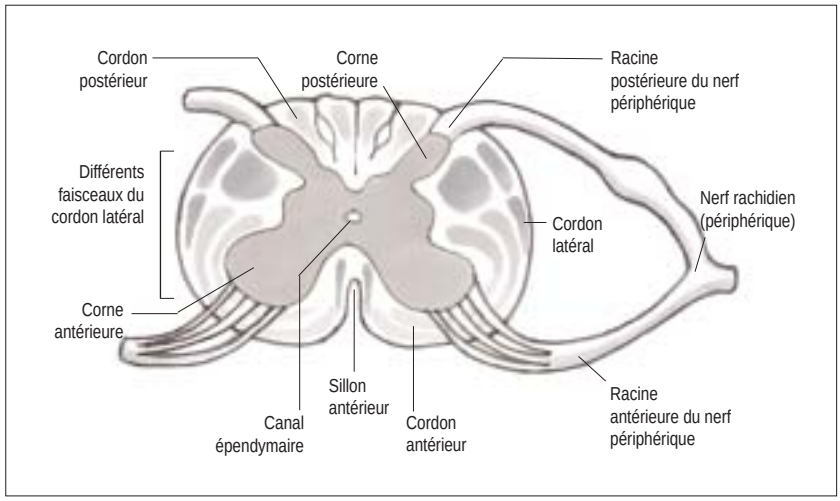

Figure 1.
Coupe transversale de moelle.
La maladie de Friedreich atteint en particulier le cordon postérieur et le faisceau pyramidal (cordon latéral).

 ***Source : "DEFICIENCES MOTRICES ET SITUATIONS DE HANDICAPS" - ed. APF - 2002**

A la phase d'état

Les signes associent de façon progressive :

– **un syndrome cérébelleux** (atteinte du cervelet). Il se manifeste par un équilibre difficile, une marche pseudo-ébrieuse, en écartant les jambes, une parole difficile avec voix explosive et ralentie, une maladresse des mains, une incoordination des mouvements ;

– **une atteinte du faisceau pyramidal** (fig. 1), révélée par une fatigabilité des membres inférieurs, puis un déficit moteur ;

– **une atteinte des cordons postérieurs de la moelle** (voie de la sensibilité profonde, fig. 1) entraînant des troubles de la sensibilité profonde : difficulté à percevoir le corps dans l'espace, troubles de l'équilibre ;

– **une atteinte des nerfs périphériques** (motoneurone prenant naissance dans la corne antérieure de la moelle) : abolition de certains réflexes, déficit moteur ;

– **des déformations** non spécifiques mais fréquentes sont observées : pieds creux, scoliose ;

– **enfin, des troubles cardiaques** font partie des atteintes de l'affection : il s'agit d'une atteinte du muscle cardiaque (myocardiopathie obstructive), dont les premiers signes sont souvent ceux d'une angine de poitrine (douleurs à l'effort) ;

– **la présence d'un diabète** est une complication beaucoup plus rare (mais plus fréquente que dans la population générale).

QUELLE EN EST LA CAUSE ?

L'ataxie de Friedreich est une maladie héréditaire, transmise sur un mode autosomique récessif (cf. p. 139) : l'anomalie n'apparaît pas à chaque génération. Les parents ne sont pas malades mais porteurs du gène responsable. Le gène en cause est situé sur le bras long du chromosome 9. Il a été identifié en mars 1996. Il est maintenant bien établi que l'Ataxie de Friedreich résulte de mutations (expansion anormale de triplets GAA ou mutation ponctuelle) dans le gène codant pour une protéine appelée **frataxine**. Ces mutations peuvent être recherchées sur l'ADN extrait d'un prélèvement sanguin. Ce diagnostic moléculaire est totalement fiable et permet d'établir **définitivement le diagnostic** de la maladie.

COMMENT EVOLUE-T-ELLE ?

L'évolution est progressive, tout en étant plus rapide au début. Elle conduit généralement à une invalidité importante à l'âge de 35-40 ans. L'évolution peut être totalement différente d'une sujet à l'autre, y compris au sein d'une même famille. La maladie peut se compliquer de déformations osseuses et plus rarement de diabète. L'atteinte du cœur très fréquente (insuffisance cardiaque progressive) fait la particulière gravité de la maladie et engage le pronostic vital. Un diagnostic précoce est très important, pour dépister les différents symptômes afin de les prendre en charge le plus rapidement et le mieux possible.

QUELS TRAITEMENTS ET PRISES EN CHARGE PEUT-ON PROPOSER ?

À l'heure actuelle, des essais sont en cours en France, aux États-Unis et au Canada, visant à combattre l'effet des radicaux libres par l'utilisation d'une **substance anti-oxydante, l'idébénone**. Les essais en France ont débuté les premiers et, avec un recul de six à douze mois, selon les patients, ils montrent que l'effet du médicament est très variable en fonction des individus. **L'effet majeur observé concerne le muscle cardiaque** : une diminution franche de l'hypertrophie des parois du myocarde chez la majorité des sujets. La fatigabilité, la voix et/ou les mouvement fins sont également améliorés chez certains. **L'ataxie n'est pas significativement modifiée** par le traitement.
Compte tenu de la gravité de la maladie et de son évolution peu prévisible, au vu des résultats partiels actuels et considérant l'absence d'effets négatifs majeurs reconnus du médicament, il est raisonnable de proposer un tel traitement à tous les malades. L'idébénone est produite par une firme japonaise qui n'a pas demandé à ce jour d'autorisation de mise sur le marché en France. En Italie, le médicament est vendu sous le non de Mnésis®. Dès lors, pour faire bénéficier chaque personne atteinte du traitement, il faut demander une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en s'adressant à la pharmacie centrale.
Compte tenu du caractère **encore expérimental** du traitement, certains individus ne sont pas à l'abri de rares effets secondaires indésirables et **tous les sujets doivent être étroitement suivis** après démarrage du traitement.

Une kinésithérapie cohérente est indispensable pour limiter au maximum les pertes fonctionnelles et prévenir certaines complications. Elle s'attache à effectuer un travail d'entretien du tronc (notamment des muscles respiratoires) et des membres, de prévention des rétractions et déformations, au besoin en s'aidant d'orthèses, de corset, (scoliose), plus rarement de la **chirurgie**. Lutter contre la **scoliose** est indispensable afin de préserver la position assise et la fonction respiratoire. Les exercices sont adaptés pour tenir compte de l'atteinte cardiaque.
Le diabète nécessite un traitement spécifique. Certains traitements pharmacologiques permettent de lutter contre les contractures, d'autres (précurseurs de la sérotonine) ont été proposé pour améliorer l'ataxie cérébelleuse. **L'usage de certaines antibiotiques est déconseillé** (pénicilline, phénicols, aminosides, sulfamides, furadoïne) de même que certaines curarisants.
La **prise en compte des troubles de l'articulation** et de la phonation (orthophonie), la mise en place des adaptations et aides techniques progressivement nécessaires sont indispensables pour conserver la meilleure autonomie (fauteuil roulant électrique, verticalisateur, appareils d'aide à la communication). La vaccination contre la grippe (chaque année à l'automne) fait partie de la prévention des complications en raison du risque cardio-respiratoire.

Pour en savoir plus

Association
AFAF : Association française de l'ataxie de Friedreich, 15, rue de Bréau, 77240 Cesson, ou 4 bis, bd de la Mairie,– 95600 Eaubonne.

AFFECTIONS PROCHES

(Dr Michel DELCEY, Conseiller médical, APF)

Héréditaires, dégénératives, touchant la moelle épinière et/ou le **cervelet (hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses)** ou essentiellement le cervelet **(atrophies ou ataxies cérébelleuses systématisées)**, elles sont trop nombreuses et souvent trop mal individualisées pour être toutes détaillées ici : il s'agit, sous une appellation commune, de regroupements de formes voisines plus que d'entités propres et leur connaissance évoluera sans doute beaucoup dans un proche avenir. Elles sont séparées en deux grands groupes en fonction du mode de transmission génétique :

Les maladies à transmission autosomique récessive,

dont fait partie l'ataxie de Friedreich, comprennent aussi certaines formes de la maladie de Strümpell-Lorrain (cf. p. 254) qui, dans sa forme « pure », touche électivement la moelle épinière.

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes,

dont la distinction des formes entre elles est en pleine révolution sous l'impulsion de la génétique : ces maladies dominantes ont été appelées **ataxie de Pierre-Marie, atrophie-olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC)** de type **Menzel, atrophie corticale pure de Holmes ou maladie de Machado-Joseph**, selon les tableaux cliniques ou les lésions observées. Ce groupe d'affections est toujours classé en quatre grands groupes (selon Harding), même si les connaissances génétiques permettent de plus en plus d'affiner les limites entres formes proches ; ces groupes distinguent quatre tableaux cliniques en fonction des troubles associés à l'ataxie cérébelleuse :

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

Les ataxies cérébelleuses dominantes touchent environ cinq personnes sur cent mille (environ trois mille personnes en France). Les recherches génétiques en montrent sans cesse la complexité (on sait par exemple qu'au moins quinze gènes différents peuvent être impliqués dans ces affections désignées – selon leur sigle en anglais – SCA-1 à SCA-15).

La maladie se révèle le plus souvent entre 25 et 45 ans, mais parfois avant ou après. Dans le type I, ce sont en général des troubles de l'équilibre qui sont révélateurs ; les autres signes d'atteintes du cervelet (notamment les difficultés d'articulation de la parole) sont plus tardifs. S'ajoutent à ces troubles le plus souvent une atteinte de la sensibilité profonde (perception des parties du corps dans l'espace). Plus tardivement peuvent s'associer des paralysies de certains mouvements des yeux, des troubles de la déglutition, voire des troubles sphinctériens.

Il y a une grande variabilité de la maladie entre les sujets atteints, y compris dans une même famille. Ce sont des maladies qui évoluent progressivement sur une durée de vingt à trente ans, mais les signes peuvent rester cependant stables pendant plusieurs années. Il n'existe pas encore de traitement susceptible d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie. Les traitements actuels sont symptomatiques, et visent à combattre certains signes et à préserver l'autonomie.

Pour mémoire, sont donnés quelques éléments sur certaines de ces affections les plus « connues », en rappelant encore une fois qu'elles recouvrent des formes proches d'affections dont la connaissance et la distinction sont en plein évolution. Leur appellation même est déjà désuète, mais parfois encore utilisée.

• **L'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie**, qui regroupe des formes d'affections se distinguant de la maladie de Friedreich par un début souvent plus tardif (deuxième ou troisième décade, mais parfois dès l'enfance), une évolution plus lente, l'absence de troubles sensitifs profonds, d'atteinte cardiaque, de déformations (scoliose, pieds creux) et une transmission génétique différente, le plus souvent dominante (chaque porteur du gène est atteint). Elle se manifeste par un syndrome cérébelleux et une atteinte pyramidale de la motricité volontaire (cf. ci-dessus et p. 126). Cette affection correspond probablement à une forme d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante de type I.

• **La dystasie aréflexique de Lévy et Roussy** (ou de Roussy-Lévy) est, plus que ces autres affections, mal étiquetée : considérée par les uns comme une forme particulière de maladie de Friedreich, mais par beaucoup comme une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth (proche de la maladie de Déjerine-Sottas, cf. p. 275) ; sa transmission est dominante, son début très précoce et ses manifestations (troubles sensitifs profonds, amyotrophie) généralement modérés.

• **L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse** (AOPC) est une affection d'abord caractérisée par l'association de lésions au niveau du tronc cérébral (pont, ou protubérance, et olive bulbaire) et du cervelet ; cliniquement, elle est proche de l'hérédo-ataxie de Pierre-Marie. Elle peut s'associer à une atteinte médullaire proche du Friedreich (AOPC de type Menzel). L'âge de début est variable, y compris au sein d'une même famille, mais en général à l'âge adulte. Le rythme évolutif, souvent lentement progressif, est lui aussi extrêmement variable. La transmission génétique hétérogène (le plus souvent dominante) témoigne du fait que l'AOPC correspond à différentes affections proches, qui touchent environ un individu sur trente mille en France, et non à une entité. Actuellement, le terme français d'AOPC tend à être remplacé par celui d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante (abréviation anglaise : ADCA, cf. ci-dessus : ataxies cérébelleuses dominantes) dont la génétique affine sans cesse la distinction entre formes : le type I est très hétérogène, le type II, relativement rare, se caractérise par l'association à une atteinte oculaire (rétinite pigmentaire), le type III ou forme « pure » est également génétiquement hétérogène.

• **La dysynergie cérébello-myoclonique de Ramsay-Hunt** comporte d'abord une atteinte des voies cérébelleuses à destination de la moelle. Cliniquement, le syndrome cérébelleux s'associe à des myoclonies (contractions brèves et

brusques involontaires des muscles). Ce syndrome correspond là aussi à un groupe hétérogène d'affections – d'origine mitochondriale, au plan clinique comme génétique.

• **L'atrophie cérébello-olivaire de Holmes et l'atrophie des grains du cervelet** (maladie récessive autosomique rare, débutant dans la première année de vie, associant ataxie et déficience mentale, peu ou non-évolutive) sont deux autres affections (ou regroupement d'affections) proches.

• **La maladie de Machado-Joseph** est une forme de la maladie de Joseph : ataxie spino-cérébelleuse héréditaire surtout fréquente au Portugal et au Japon, qui apparaît entre 30 et 40 ans (ataxie cérébelleuse, paralysies oculaires, perte sensorielle, faiblesse musculaire…). Elle est héréditaire, autosomique dominante et appartien aux ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes de type I (cf. ci-dessus : ataxies cérébelleuses dominantes).

• **L'ataxie due à une déficience en vitamine E** : maladie rare, dont l'aspect clinique est très proche de la maladie de Friedreich. Le dosage de la vitamine E dans le sang en fait le diagnostic. Un apport de vitamine E ralentit l'évolution et peut entraîner une amélioration ou une stabilisation à un stade peu avancé.

Pour en savoir plus

Sur les ataxies cérébelleuses dominantes (personnes concernées directement par ces maladies) : consultation (sur rendez-vous) : Pr Brice, Dr Durr, Consultation de génétique, Hôpital de la Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75013 Paris – 01 42 16 24 32

Remerciements au **P^r^. A. Brice** (Fédération de neurologie, Hôpital de la Salpêtrière) pour la relecture et les corrections apportées à cet appendice.