

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI**  
**Un Peuple- Un But-Une Foi**

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO (USTTB)**



**U.S.T.T.B**

**Faculté de Médecine et  
d'Odonto-stomatologie**



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2016-2017**

**N°.....**

**TITRE**

**Etudes clinique paraclinique et génétique des Ataxies  
Spinocérébelleuses Dominantes au  
Service de Neurologie CHU du Point G**

**THESE**

**Présentée et soutenue publiquement le..../09/2017 Devant la Faculté de  
Médecine, et d'Odontostomatalogie (FMOS)**

**Par M. TAMEGA Abdoulaye**

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

**JURY**

**Président : Pr Sékou Fantamady TRAORE**

**Membre : Dr Seybou H DIALLO**

**Directeur : Pr Cheick Oumar GUIINTO**

**Co-Directeur : Dr Guida LANDOURE**

## Dédicace

Je dédie ce travail

**A Allah**, le tout puissant, le très miséricordieux ; louange à lui de m'avoir donné la santé, le courage, et la conviction de mener ce modeste travail à son terme, que ton nom soit glorifié à jamais !

*A cœur vaillant rien d'impossible*

*A conscience tranquille tout est accessible*

*Quand il y a la soif d'apprendre*

*Tout vient à point à qui sait attendre*

*Quand il y a le souci de réaliser un dessein*

*Tout devient facile pour arriver à nos fins*

*Malgré les obstacles qui s'opposent*

*En dépit des difficultés qui s'interposent*

*Les études sont avant tout*

*Notre unique et seul atout*

*Ils représentent la lumière de notre existence*

*L'étoile brillante de notre réjouissance*

*Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal*

*Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal*

*Espérant des lendemains épiques*

*Un avenir glorieux et magique*

*Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis*

*Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri*

*Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,*

*Nous prions dieu que cette soutenance*

*Fera signe de persévérance*

*Et que nous serions enchantés*

*Par notre travail honoré (Jacques Cœur au XV<sup>ème</sup> siècle)*

*Je dédie cette thèse à ...?*

**A la mémoire de ma mère Djoncounda SAKILIBA**

Je ne sais pas comment te remercier. Ta bonté et ta bienveillance ne quitteront jamais mon esprit. 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 accueille dans son paradis. Amen !

**A la mémoire de mon Père Djelimakan TAMEGA**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

**A mon très cher frère Bassirou TAMEGA ses femmes et ses enfants,**

Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**A ma grande mère Soula Sissoko**

Merci pour tes bénédictions, je ne saurai quels mots utilisés pour exprimer ma satisfaction à ton égard. Que Dieu te garde longtemps parmi nous.

### **A ma tante Siga Taméga**

Tu nous as appris le pardon et l'amour du prochain. Ce travail est le résultat d'un chapelet de prières, de bénédictions et d'innombrables sacrifices. Tu as toujours été là pour nous, même quand ce n'était pas nécessaire. Tu nous as choyé, rassuré et réconforté. Ton assistance et ton affection ne nous ont jamais fait défaut. Ta grande générosité, ta patience et ta disponibilité font de toi une femme exceptionnelle. Mère, nous voici arrivés à ce jour tant attendu par vous tous. Que ce modeste travail soit source de satisfaction et de réconfort pour tout ce que tu as enduré et pour tous tes efforts indéfectibles.

### **A mes tantes**

Sia Taméa, Tanti, Siraboula Kanouté, Founémoussou Kanté, Kanssoutoun, Sira Kanté, Tanti Kadia Traoré, Aya Gakou

Très chères tantes, 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 oncles**

Habib Sissoko, Fassiriman Sissoko, Mamadou Sissoko, Abdoulaye Taméga, Issa Taméga, Paly Taméga, Papa Taméga, Madimoussa Taméga, Amadou Taméga, Bourema Taméga, Karakolé Kanté, Sidi Taméga, M'Bouillé Taméga, Mamadou Sissoko, Bira Sissoko, Kaba Sissoko, Moro Taméga à Tambacounda Sénégal  
Chers oncles, votre rigueur dans le travail traduit ce que je suis aujard'hui.

Ce travail est également le vôtre. Puisse Allah vous prêter longue vie.

### **A mes frères et sœurs**

Bouréma Taméga, Nanui Taméga, Moussa Taméga, Kama Taméga, Soula Taméga, Fily Taméga, Fatou Taméga, Mamadou Lamine Taméga

Pour tout ce que nous avons partagé et partagerons encore. Puisse Dieu nous garder dans l'union. Je vous aime.

**Aux Docteurs Mamadou Karembe, Guida Landouré, Adama Sissoko, Thomas Coulibaly, Toumany Coulibaly, Lassana Cissé, Kekouta Dembélé, Zoumana Traoré, Salimata Diarra, Hamidou Bagayoko, Dr Konaté, Dr Traoré Ibrahima, Dr Keita Boubacar, Dr Charle Coulibaly, Dr Ousmane Dicko, Dr Sékouba Goïta, Dr Adama Mamadou Koné, Dr Hawa, Dr Mariam Daou, Dr Samba Dijmdé, Dr Mahamadou Sacko**

Vous êtes des maîtres exemplaires. Votre rigueur dans le travail, votre sens d'orateurs et votre synergie dans le travail font de vous deux affluents qui se jettent dans le même fleuve. Chers maîtres veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

## **Remerciements**

### **A mes cousins et cousines**

Sékou, Daouda, Fatamba, Lountandin, Hawa, Doumourou, Moussa, Mamoudou, Sadio Coulibaly, Lassana Coulibaly, Ramata Traoré, Madi Taméga, Madikoulé Taméga, Hamadi Taméga, Modi Taméga, Hamadi Taméga, Abdou Taméga, Ami Taméga, Nana Taméga, Hamadi Aya Taméga, Samba Taméga, Abdoulaye Taméga, Ibrehim Aya Taméga, Aminata Taméga, Moussa Djombana, Marifa Djombana, Ibrahim Djombana, Sadio Taméga, Makan Taméga, Lassina Taméga, Kougné Taméga, Satamba Djombana, Makan Djombana, Bakari Djombana, et sans oublier les autres

Ce travail vous appartient. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance. Qu'Allah nous accorde son pardon.

### **A mes grands frères**

Bassirou Taméga, Ibrahim Taméga, Moussa Taméga, Mamadou Lamine Taméga, Sékou Taméga, Daouda Taméga, Fatamba Taméga, Hami Taméga, Abdou Taméga, Mady Taméga, Boubacar Taméga, Abdou Taméga, Bakari Kanté, et sans oublié les autres.

Je ne saurai vous remercier. Ce travail est également le vôtre. Recevez ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

### **A mes amis**

Ibramin Moussa Sissoko, Salif Diarra, Oumar Coulibaly, Abdoulaye Sidibé, Drissa Tangara, Boudi, Madou Diassisso, Song, Mamadou Traoré Dit Bana, Lassine Woulalé, Sadio, Baïni, Bouba, Dougou, Djigui Sidibé, Karamoko Sow, Makan Dembélé, Mamoutou Coulibaly, Abdoulaye Dramé, Lassine Sogoba, Kaala Camara, Yaya Moussa Konaté, Kémissin Touré, Ousmane Bah, Ibrahim Konaté, Mamadoufing Dembélé, Toutoufily Touré,

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**

**Aux familles** Taméga magnambouou, Bougouba, Badialan, Coulibaly, Diarra, Diombana, Sidibé, Tangara, Bah, Touré, Sissoko.

Merci pour vos conseils.

**Aux internes** du Service de Neurologie CHU Point G : Abdoulaye Yalcouyé, Alassane Banaye Maïga, Mohamed Emile Dembélé, Amadou Guindo, Fatoumata Dagnon, Abdoulaye Bocoum, Aba Cissé, Adama Témé.

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

### **Tout le personnel du service de neurologie CHU du Point G**

### **A mes camarades de la 7<sup>ème</sup> promotion du numerus clausus à la FMOS**

Ce travail n'est que la somme de nos efforts durant ce long trajet. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A mes enseignants du premier cycle, du second cycle, du lycée et de la FMOS**

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

**A tous les personnels du CSRéf d'Oussoubidiagna, le CSRéf de Bafoulabé, le CSCOM d'Oussoubidiagna le CSCOM de Tratimou, le CSRéf de la commune II et de la commune III du District de Bamako.**

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

Hommages  
Aux  
Membres du Jury

### **A notre Maitre et Président du jury**

- Maitre de Conférences à la FMOS;
- PhD en entomologie médicale;
- Professeur Titulaire en entomologie médicale, responsable du cours de biologie cellulaire à la FAPH;
- Chef de la section entomologie du MRTC et des maladies à transmission vectorielle;
- Co-directeur du MRTC;

Cher Maitre, Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique, votre expérience et vos qualités humaines vous honorent et font de vous une personnalité admirée de tous. Par cette occasion, nous vous témoignons de notre très grande reconnaissance tout en espérant que vos qualités nous serviront de source d'inspiration. Que Dieu vous garde très longtemps auprès de nous. Amen.

### **A notre Maitre et Juge**

- Spécialiste en Neurologie;
- Praticien hospitalier au CHU du Gabriel Touré ;
- Maitre-assistant à la FMOS;
- Membre de la Ligue Malienne contre l’Epilepsie ;
- Membre de la Société Ivoirienne de Lutte contre l’Epilepsie
- Membre de la Société Malienne de Génétique ;
- Membre du consortium (H3Africa) ;
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine ;

Cher maître, Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l’amélioration de la qualité de ce travail. Votre disponibilité, votre simplicité, votre rigueur scientifique, ont forcé notre admiration et font de vous un exemple à suivre Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre gratitude et de notre plus grand respect.

**A notre Maitre et Co-directeur de Thèse**

**Docteur Landouré Guida**

- 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).

Cher Maitre, Nous sommes très honorés de la confiance que vous nous faites en nous confiant ce travail. Votre dynamisme, votre rigueur scientifique, votre respect et votre amour du travail bien fait, votre modestie, ont forgé en vous l'estime et l'admiration de tous. Nous avons trouvé en vous certes un maître mais aussi un chef soucieux de notre encadrement.

Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect. Puisse le Seigneur vous accorder santé et longévité afin que d'autres comme nous, puissent bénéficier de votre savoir et de vos connaissances.

**A notre Maitre et Directeur de Thèse**

**Professeur Guinto Cheick Oumar**

- Maitre de Conférences à la FMOS ;
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Coordinateur du DES de Neurologie ;
- Chef de Service de Neurologie au CHU du Point G ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences.

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. Vous êtes le professeur qui a réussi à m'inspirer et à me donner l'envie d'apprendre la Neurologie.

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

## Liste des abréviations

**ACAD:** Ataxie Cérébelleuse Dominante

**ADN:** Acide Désoxyribonucléique

**AOPC:** Atrophie Olivo-Pontocérébelleuse

**ATCD:** Antécédent

**ATX:** Ataxin

**BLAST:**Basic Local Alignment Search Tool

**I, XII:** Nerfs douzes 1 à 12

**CHU:** Centre Hospitalo-Universitaire

**C1-C8:** Nerfs cervicaux 1 à 8

**CAG:** Cytosine Adenine Gyanine

**DM1:** Dystrophie myotonique de type 1

**DRPLA:** Dentato-Rubro-Pallido-Luysienne

**EDTA:**Acide Ethylene-Diamine-Tétra-Acétique

**ERG :** Electro-Rétinographie de l'œil

**FO:** Fond d'œil

**FMOS:** Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

**HDL2:** Huntington Like de type 2

**H3A:** Human Hereditary and Health in Africa

**IRM:** Imagerie par Résonnance Magnétique

**L1-L5:** Nerfs Lombaires 1 à 5

**MJD:** Machado Joseph Disease

**ML:** Mililitre

**NCBI:** National Center for Biotechnology Information

**NIH:** National Institutes of Health

**Ng:** Nanogramme

**Pb:** Point de Base

**PEV:** Potentiels Evoqués Visuels

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**RBC:** Red Blood Cell

**SCA:** Spino Cerebellar Ataxia

**S1-S2:** Nerfs sacrés 1 à 12

**SNC:** Système Nerveux Central

**SNP:** Single Nucleotide Polymorphism

**T1-T12:** Nerfs thoraciques 1 à 12

**TDM:** Tomodensitométrie

**UCL:** University College of London

**USA:** Unite State of America

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

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

---

- :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: Adapté de Bauer et Nukina 2009 <sup>22</sup> .....	25
Tableau II: Description clinique et classification moléculaire avec gène identifié <sup>15</sup> .....	29
Tableau III: Description clinique et neuropathologique des différentes formes d'ataxies dominantes. <sup>22</sup> .....	31
Tableau IV. Localisation chromosomique et gènes impliqués dans les ataxies spinocérébelleuses <sup>22</sup> .....	34
Tableau V: Molécule dans le traitement symptomatique de SCA <sup>68</sup> .....	44
Tableau VI: Répartition des patients selon le motif de consultation.....	60
Tableau VII: Répartition des patients selon les signes cliniques retrouvés à l'examen.....	60
Tableau VIII: Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie cérébrale .....	61
Tableau IX : Répartition des patients selon le résultat de la consultation ophtalmologique....	62
Tableau X: Répartition des familles selon le résultat du test génétique.....	63
Tableau XI: Répartition des patients selon le type d'expansion .....	64
Tableau XII: Résultat de l'analyse génétique .....	68
Tableau XIII: Résultat de l'analyse génétique .....	70
Tableau XIV: Le résultat de l'analyse génétique .....	72

## Liste des figures

Figure 1: Face ventrale et face supérieur cervelet <sup>18</sup> .....	8
Figure 2: Coupe sagittale du cerveau <sup>10</sup> .....	16
Figure 3: Coupe transversale de Moelle spinale <sup>10</sup> .....	18
Figure 4: Pédigrée transmission dominante <sup>22</sup> .....	20
Figure 5: IRM cérébrale coupe sagittale à gauche, TDM cérébrale coupe axiale à droite <sup>22</sup> ....	23
Figure 6: Exemple d'expansion à polyglutamine <sup>22</sup> .....	24
Figure 7. Classification des ataxies spinocérébelleuses en fonction de leur mécanisme moléculaire <sup>15</sup> .....	24
Figure 8: Phénomène d'anticipation <sup>22</sup> .....	27
Figure 9. Schéma des différentes conséquences au niveau cellulaire lors d'une expansion à polyglutamine. (Tiré de Schöls et al. 2004 27) <sup>22</sup> .....	36
Figure 10: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose <sup>19</sup> .....	50
Figure 11: Image de chromatogramme <sup>19</sup> .....	51
Figure 12: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire. ....	54
Figure 13: Répartition des patients selon l'âge des patients .....	55
Figure 14: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes .....	56
Figure 15: Répartition des patients selon le sexe .....	57
Figure 16: La répartition des familles selon l'origine géographique .....	58
Figure 17: Répartition des familles selon leurs groupes ethniques. ....	59
Figure 18: Arbre généalogique de la 8 <sup>ème</sup> famille .....	66
Figure 19: Arbre généalogique de la 1ère famille de l'étude. ....	69
Figure 20: Arbre généalogique de la 16ème famille .....	71
Figure 21: résultat de la PCR de deux copies à 32 cop .....	92

## Table des matières

Dédicace .....	ii
Remerciements .....	vi
Liste des abréviations .....	xiv
Liste des tableaux .....	xvii
Liste des figures .....	xviii
1. Introduction .....	1
2. Objectifs .....	3
2.1 Objectif général: .....	3
2.2 Objectifs spécifiques: .....	3
3. Généralités.....	4
3.1 Définition .....	4
3.2 Epidémiologie .....	4
3.3 Rappel anatomophysiologique .....	6
3.3.2 Le tronc cérébral.....	16
3.3.3 La moelle spinale .....	17
3.4 Diagnostic positif .....	20
3.5 Diagnostic Différentiel .....	43
3.6 Prise en charge .....	44
4. Méthodologie .....	45
4.1. Cadre de l'étude: .....	45
4.2. Type et période d'étude:.....	45
4.3. La Population d'étude: .....	45
4.4. L'échantillonnage:.....	45
4.4.1. Critères d'inclusion: .....	45
4.4.2. Critères de non inclusion:.....	46
4.5. La procédure de collecte des données .....	46
4.5.1 Enrôlement .....	46
4.5.2. Les examens cliniques et para-cliniques .....	47
4.5.3. Génétique et biologie moléculaire.....	47
4.5.2 Perspectives génétiques .....	51
4.6. Le consentement:.....	51
4.7. La collecte de sang : .....	52
4.8. La Compensation: .....	52

---

4.9. Variables: .....	52
4.8. Traitement et analyse des données: .....	52
4.9. Contraintes de l'étude: .....	52
4.10. Considérations éthiques : .....	53
5. Résultats .....	54
5.1. Epidémiologie .....	54
5.1.1. Fréquence .....	54
5.1.2 Age des patients .....	55
5.1.3 Age de début des symptômes .....	56
5.1.4 Sexe .....	57
5.2 Origine géographique .....	58
5.3 Groupe ethnique .....	59
5.4 Examen clinique .....	60
5.4.1 Motif de consultation .....	60
5.4.2 Signes cliniques .....	60
5.5 Donnés paracliniques .....	61
5.5.1 Résultat de l'imagerie cérébrale .....	61
5.5.2. Résultat de la consultation ophtalmologique .....	62
5.5.3 Les analyses génétiques .....	63
5.6 Traitement .....	65
5.6.1 Traitement médicamenteux : .....	65
5.6.2 Psychothérapie .....	65
5.7. Suivi et évolution .....	65
6. Observations .....	66
7. Commentaires et discussion .....	73
8. Conclusion et perspectives .....	78
9. Recommandations .....	79
Références .....	80
Annexes .....	88
FICHE SIGNALETIQUE .....	103
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	106

## 1. Introduction

Les ataxies spinocérébelleuses (SpinoCerebellar Ataxias [SCA]) sont un groupe de maladies neurologiques évolutives rares, cliniquement et génétiquement très hétérogènes<sup>1,3</sup>, caractérisées par l'association d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome pyramidal et, éventuellement, d'une atteinte du système nerveux périphérique. Les ataxies atteignent préférentiellement les adultes âgés de 25 à 50 ans<sup>1,3,2</sup>. Cependant, un début dès l'enfance ou au contraire plus tardif, après l'âge de 60 ans, est possible. L'affection touche aussi bien les femmes que les hommes. L'atteinte cérébelleuse peut être pure ou s'associer à une ophtalmoplégie, une atrophie optique, une dystrophie maculaire, des signes extrapyramidaux, des mouvements anormaux, une polyneuropathie, une amyotrophie, une épilepsie, une atteinte cognitive et/ou un retard mental. L'imagerie cérébrale montre la présence d'une atrophie cérébelleuse, souvent exclusivement vermienne, et/ou d'une atteinte du tronc cérébral, mais l'atrophie peut être discrète et interprétée comme normale au début de la maladie. Une atteinte supratentorielle peut également être associée. Le diagnostic est fondé sur l'atteinte clinique et l'interprétation de l'arbre généalogique, l'âge de début et les signes associés. La SCA3 est la forme de l'ataxie dominante la plus fréquente, suivie par la SCA2 et la SCA6<sup>4</sup>. La SCA2 est la forme la plus commune en Espagne avec 33%, et la deuxième forme la plus fréquente en Italie avec 45%<sup>4</sup>. En France la SCA1 représente environ 8 % des cas, la SCA2, 10 %, et la SCA3, 20 %. La maladie est plus fréquente dans certaines régions du globe, par exemple sur l'île de Flores aux Açores où la prévalence est de 1 sur 140 pour la SCA3<sup>8,10,15</sup>. La SCA2 est la forme la plus rapportée dans plusieurs études réalisées au Mali, au Rwanda, en Gambie et en Egypte<sup>5</sup>. La prévalence des SCA varie de 1,5 à 3 pour 100 000 habitants. La prévalence globale des autres formes peut s'avérer très variable d'une population à l'autre, et dépend principalement d'un effet fondateur. Au Mali une étude antérieure sur sept familles souffrant de SCA rapportait une prédominance de SCA2 avec 43,75%<sup>3</sup>. En Afrique du Sud,

c'est plutôt la SCA1 qui est la plus fréquente avec 40,7%, la SCA2 (13%) occupant la troisième place. Il n'existe pas encore de traitement susceptible d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie; les traitements actuels restant symptomatiques<sup>3, 4, 17</sup>.

Vue la rareté des études sur les maladies neurodégénératives en Afrique en général et en Afrique de l'Ouest en particulier et le retentissement négatif des SCAs sur la qualité de vie des patients et de leurs familles, nous avons jugé utile de mener cette étude pour définir le spectre clinique et génétique de ces maladies au Mali.

## 2. Objectifs

### 2.1 Objectif général:

- Décrire les aspects cliniques, paracliniques et génétiques des ataxies spinocérébelleuses dominantes dans le Service de Neurologie du CHU du Point G

### 2.2 Objectifs spécifiques:

- Caractériser les différentes formes cliniques des ataxies spinocérébelleuses dominantes rencontrées dans le Service de Neurologie du CHU du Point G
- Identifier le désordre génétique sous-jacent

### 3. Généralités

#### 3.1 Définition

Les ataxies spinocérébelleuses constituent un groupe de maladies neurodégénératives très hétérogènes tant du point de vue clinique que génétique, d'évolution lente et progressive et dont l'issue est souvent fatale. Elles se caractérisent par un syndrome cérébelleux qui se traduit notamment par des troubles de la marche et de l'équilibre. Ces troubles sont la conséquence de la dégénérescence du cervelet et plus ou moins de ses afférences et efférences. Souvent, les individus n'ont pas conscience d'être porteurs de la mutation responsable jusqu'à ce qu'ils aient des enfants qui commencent à montrer des signes cliniques de la maladie. De nombreuses formes d'ataxie spinocérébelleuses restent peu connues, et des études sont en cours afin de mieux les caractériser<sup>6, 8, 15</sup>.

#### 3.2 Epidémiologie

La SCA3 est la plus fréquente dans la plupart des populations, la prévalence des autres formes peut s'avérer très variable d'une population à l'autre, et dépend principalement d'un effet fondateur<sup>8,10</sup>. En France, la SCA1 représente environ 8 % des cas, la SCA2, 10 %, et la SCA3, 20 %. La SCA2 est la forme la plus commune en Espagne avec 33%, et la deuxième forme la plus fréquente en Italie avec 45%<sup>4</sup>. La maladie est plus fréquente dans certaines régions du globe, par exemple sur l'île de Flores aux Açores où la prévalence est de 1 sur 140 pour la SCA3<sup>8,10,15</sup>. La SCA2 est la forme la plus rapportée dans plusieurs études réalisées au Mali, au Rwanda, en Gambie et en Egypte<sup>5</sup>. La prévalence des SCA varie de 1,5 à 3 pour 100 000 habitants. La prévalence globale des autres formes peut s'avérer très variable d'une population à l'autre, et dépend principalement d'un effet fondateur. Au Mali une étude antérieure sur sept familles souffrant de SCA rapportait une prédominance de SCA2 avec 43,75%<sup>3</sup>. En Afrique du Sud, c'est plutôt la SCA1 qui est la plus fréquente avec 40,7%, la SCA2 (13%) occupant la troisième place. Il n'existe pas encore de traitement susceptible

d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie; les traitements actuels restant symptomatiques<sup>3, 4, 17</sup>.

Les modifications génétiques pathologiques identifiées pour les SCAs se divisent en 3 sous-groupes<sup>7,8</sup> :

- Les maladies à polyglutamine, causées par des répétitions d'expansions CAG à polyglutamine (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17, et l'atrophie dentato-rubro-pallidoluysienne [DRPLA]), qui sont les plus fréquentes;
- Les maladies à expansions de triplet, situées en dehors de la région codante des gènes (SCA8, 10, 12, 31, 36) ;
- Les maladies causées par des mutations conventionnelles ou des réarrangements (SCA5, 11, 13, 14, 15/16, 19/22, 20, 23, 26, 27, 28, 35), des mutations conventionnelles dans les gènes, soit des mutations par « expansions de trinucléotides » : il s'agit de la variation du nombre de répétitions d'une séquence ADN de trois nucléotides « CAG » répétée n fois, codant pour une expansion de polyglutamines lorsqu'elles sont présentes dans des régions codantes de l'ADN<sup>8,14,15</sup>.

Les ACAD se manifestent de façon très variable d'un malade à un autre, y compris dans une même famille. Des gènes différents peuvent être en cause suivant les cas. Autrement dit, ces ataxies constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène. Elles évoluent progressivement sur plusieurs décennies ; cependant, les signes peuvent rester stables pendant plusieurs années. Ces ACAD se caractérisent le plus souvent par une atteinte progressive de la démarche, de la posture et des extrémités (gêne pour écrire, mouvements non coordonnés), de l'articulation des mots (dysarthrie) et/ou par des troubles oculomoteurs, comme la diplopie (vision double) ou le nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire). autosomique : non lié à un chromosome sexuel. Avant l'apport des

recherches en génétique, les ataxies cérébelleuses dominantes étaient appelées selon leurs signes cliniques ou les lésions observées: ataxie de Pierre-Marie (ou hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie), atrophie olivopontocérébelleuse (AOPC) de type Menzel, atrophie corticale pure de Holmes ou maladie de Machado-Joseph<sup>17,19,21</sup>.

### 3.3 Rappel anatomophysiologique

#### 3.3.1 Le cervelet

##### a. Fonctions générales

Le cervelet est un centre nerveux régulateur de la fonction motrice, au sens large (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<sup>5,7,8</sup>

##### b. Situation du cervelet

Il est placé 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 et appelée la tente du cervelet. Pour lui-même il est recouvert par les 3 méninges classiques. Il est entouré par l'espace sous-arachnoidien 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 (vasculaires, infectieuses et surtout, tumorales), ont un retentissement rapide sur le tronc cérébral.

*c. 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 : archéocérébellum, paléocérébellum et néocérébellum.

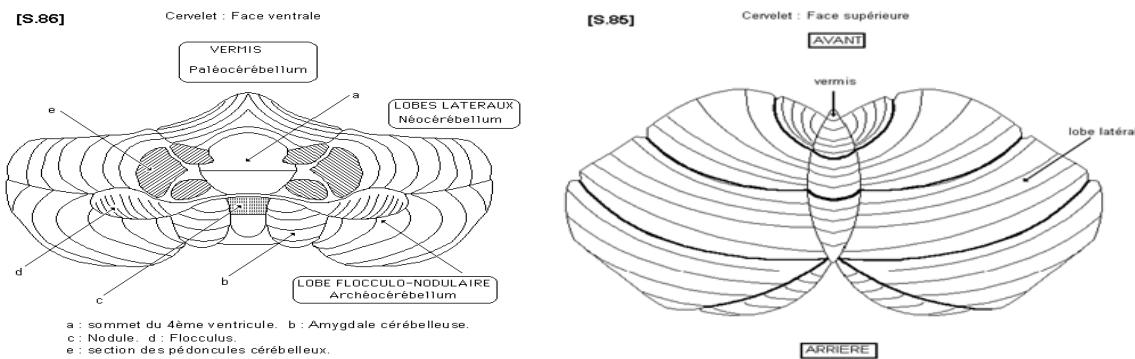
- Archéocerebellum: Ce cervelet fait son apparition pour la première fois chez les poissons. L'archéocerebellum est formé d'un nodule médian accompagné de deux parties latérales appelées flocculus. L'ensemble constitue le lobe flocculonodulaire. Fonctionnellement il est en rapport avec les voies nerveuses de l'équilibration. Il est aussi présent et fonctionnel chez l'homme<sup>18,19</sup>.

- Le paléocerebellum. Il se superpose progressivement au précédent chez les amphibiens, les reptiles et les oiseaux. Il comprend surtout la partie axiale du cervelet appelé vermis. Fonctionnellement le paléocerebellum est en connexion avec la moelle épinière 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 néocerebellum. 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.

#### d. Morphologie externe



**Figure 1: Face ventrale et face supérieur cervelet<sup>18</sup>**

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 la moelle allongée, 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.

#### e. 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, de la moelle épinière, du tronc cérébral et du 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'archécortexellum
- le globulus et l'embolus sont des noyaux gris qui appartiennent au système du paléocortexellum.
- le noyau dentelé (appelé aussi noyau denté) situé au milieu de chaque hémisphère cérébelleux, appartient au système du néocortexellum<sup>7,8,18</sup>

#### *f. Systématisation et fonctions du cervelet*

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<sup>ème</sup> paire des nerfs crâniens) qui pénètrent dans la moelle allongée pour atteindre le noyau vestibulaire. Le noyau vestibulaire, situé dans les angles latéraux du 4<sup>ème</sup> 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 4<sup>ème</sup> 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 extra-pyramidales, le faisceau vestibulo-spinal direct et le faisceau vestibulo-spinal croisé. Il est logique de penser que la destinée de ces fibres motrices extra-pyramidales 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 extra-pyramidale archéo - motrice (notion d'ataxie cérébelleuse).

### **Physio-pathologie et sémiologie 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 les contractions des muscles antérieurs de jambe : signe de « 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 spino-cérébelleux direct - anc. faisceau de Fleichsig (pour les membres inférieurs et le tronc) et le faisceau spino-cérébelleux croisé - 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 spino-cérébelleux direct pénètre dans le cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur et atteint le cortex cérébelleux de la région vermienne. Les neurones suivants se réfléchissent sur le globulus et l'embolus.

Ils s'articulent à ce niveau avec des neurones efférents qui quittent le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur et atteignent le noyau rouge (paléorubrum). Ce dernier donne naissance à une voie motrice extra-pyramidal (faisceau rubro-spinal) qui descend verticalement dans le tronc cérébral après croisement de la ligne médiane, puis dans la moelle épinière. Le faisceau spino-cérébelleux 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 vermienne, puis au niveau des noyaux gris centraux, globulus et embolus. Comme pour les précédents, les voies efférentes 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 extra-pyramidal 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 extra - pyramidale, 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 extra - pyramidale paléomotrice.

## **Physiopathologie et sémiologie du paléocérébellum :**

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<sup>7,8,18</sup>.

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 très 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 extra-pyramidales 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 néocerebellum 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 contra - latéral, puis l'olive de la moelle allongée (olive bulbaire), par le faisceau tégmental central (Faisceau central de la calotte).

Les fibres efférentes forment le faisceau olivo - cérébelleux qui fait retour au néo - cérébellum. 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 tegmental central) se traduit par des myoclonies du voile du palais (exemple: Syndrome de Wallenberg).

➤ **Physio-pathologie et sémiologie du néocervelet :**

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 anti-gravitaires.

Troubles dans le temps :

- dyschronométrie : retard à la mise en route et à l'arrêt du mouvement.
- adiadocinésie : 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.

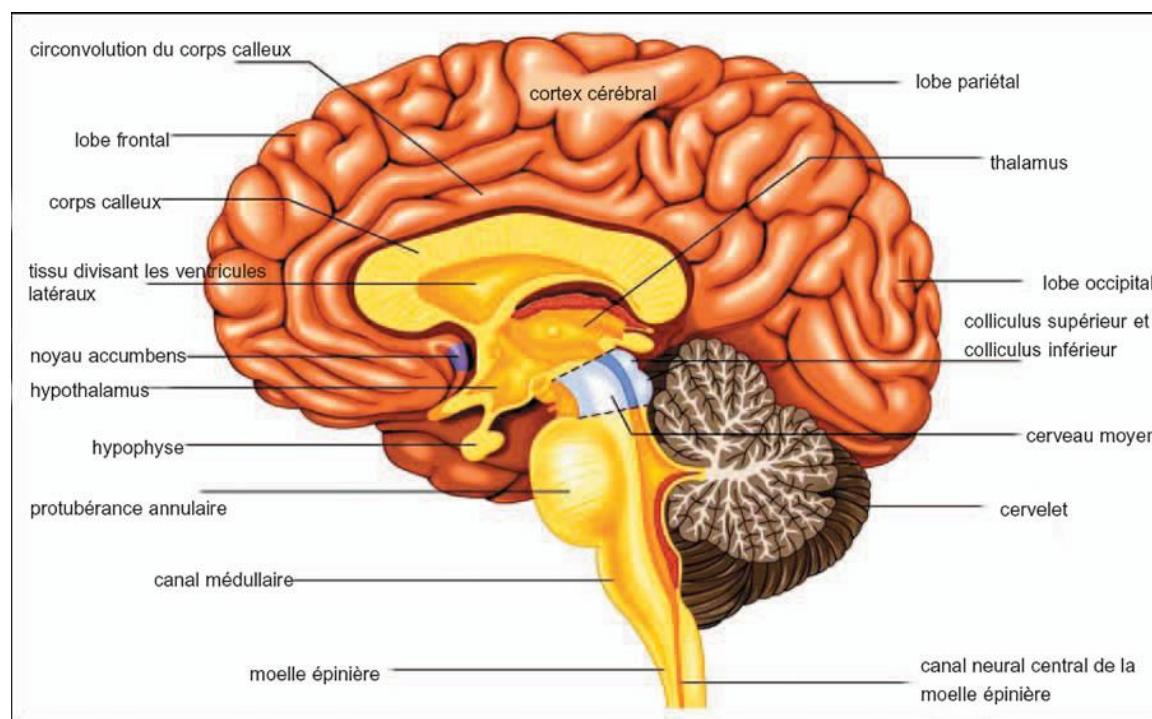
En bref, on voit que le cervelet est un organe régulateur de la fonction motrice, intégrant et traitant les informations qui lui proviennent soit de la moelle, soit du tronc cérébral, soit du cerveau<sup>18,21</sup>.

### 3.3.2 Le tronc cérébral

C'est le segment du névraxe qui est placé au-dessus de la moelle, sous le cerveau et en avant du cervelet, au centre de la fosse crânienne postérieure. 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 4eme ventricule.



**Figure 2: Coupe sagittale du cerveau<sup>10</sup>**

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 sensitives, des fibres végétatives. Quelques-uns d'entre eux sont purement sensoriels. Ils sont au nombre de 12 de chaque côté numérotés de I à XII (12 paires).<sup>18,22</sup>

### 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 racine 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-L5) 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'épicone (segment médullaire L5 à S2) est la partie de la moelle située sous le renflement lombaire 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'épicone. 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<sup>10,18</sup>.

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).

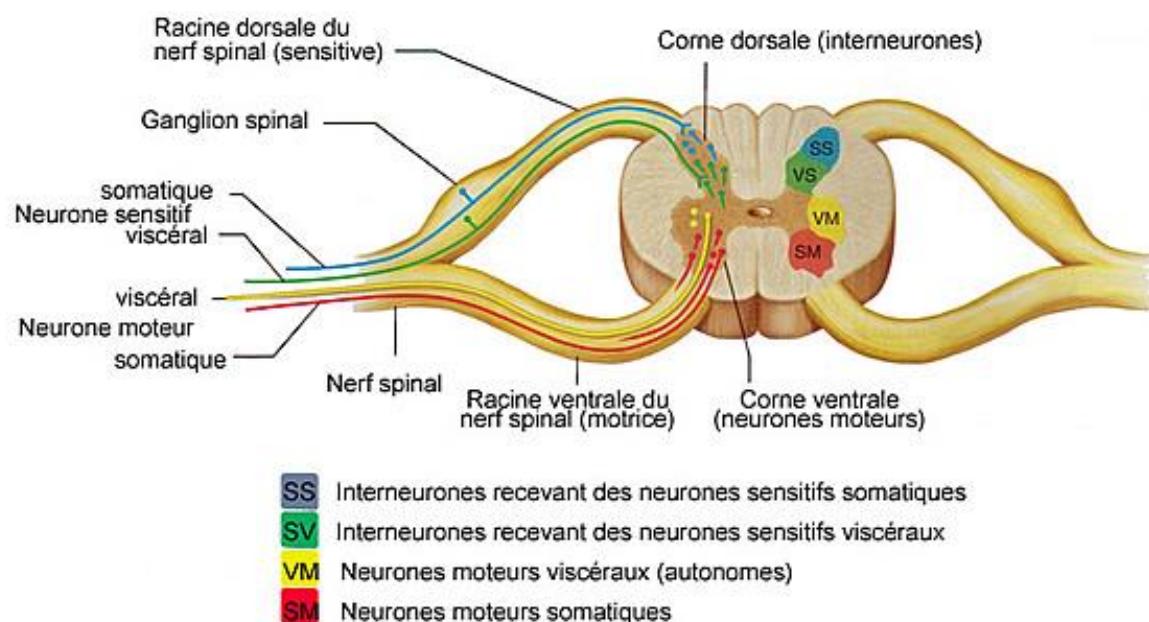


Figure 3: Coupe transversale de Moelle spinale<sup>10</sup>

La substance grise est 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, a 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 sensitives 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 qui correspondent à l'émergence des fibres nerveuses qui forment les racines d'un nerf spinal<sup>2,10</sup>.

### 3.4 Diagnostic positif

Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique sont divisées en deux grands groupes, en fonction de leur mode de transmission génétique : les ataxies de transmission dominante et celles de transmission récessive<sup>20</sup>.

#### 3.4.1 Examen cliniques

##### 3.4.1.1 Interrogatoire:

L'histoire de la maladie permet de préciser : L'étude de l'arbre généalogique peut apporter des éléments importants, l'âge de début. La maladie atteint préférentiellement les adultes âgés de 25 à 50 ans<sup>6,7</sup>. Cependant, un début dès l'enfance ou au contraire plus tardif, après l'âge de 60 ans, est possible. L'affection touche aussi bien les femmes que les hommes<sup>17</sup>. Les ACAD se manifestent de façon très variable d'un malade à un autre, y compris dans une même famille. Antécédents familiaux consistent en des informations au sujet de troubles dont ont souffert des parents, et permettent de connaître les membres de la famille atteints et s'il y'a d'autres pathologies familiales.

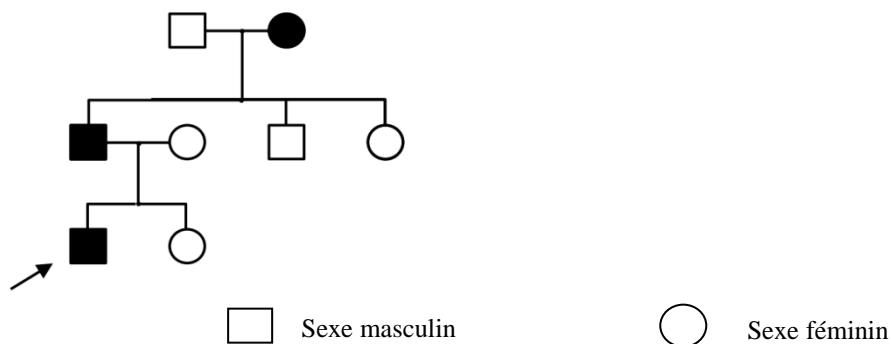


Figure 4: Pédigrée transmission dominante<sup>22</sup>

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

### 3.4.1.2 Examen physique

#### ➤ Troubles de la station debout et de la marche:

Il est difficile pour la personne atteinte d'un syndrome cérébelleux de se maintenir debout immobile. Elargissement du polygone de sustentation pour maintenir l'équilibre, les jambes doivent être écartées. Le signe de Romberg est négatif le fait de fermer les yeux n'aggrave pas l'ataxie, sauf si une atteinte sensitive est associée, ce qui est souvent le cas dans les syndromes cérébelleux héréditaires. Pour marcher, les jambes et les bras sont écartés afin de faciliter l'équilibre, les pas sont irréguliers, la démarche est titubante, et la marche en Tandem est impossible<sup>3,4</sup>. Pour cette raison, les gens peuvent se méprendre sur l'état de la personne malade. Dans cette situation, le fait d'utiliser une canne signale que l'on est malade et non sous l'emprise de l'alcool. Suivant le degré de l'atteinte, les signes cliniques peuvent se traduire par 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 (mauvais équilibre du bassin) et, plus tard, la position assise. La canne est souvent la première aide technique utilisée. Puis, quand l'incoordination des mouvements est trop forte, un déambulateur roulant, communément appelé « rollator »<sup>18</sup>.

#### ➤ Trouble des autres mouvements

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

➤ **Une dysarthrie :**

Elle est ralentie et retardée dans son initiation. L'importance du souffle pour impulser les sons est primordiale dans certains cas, d'où la nécessité d'avoir une capacité pulmonaire optimale et efficiente.

➤ **Les troubles de la déglutition**

sont très variables d'un individu à l'autre et ne s'observent que dans des cas particuliers. Si ces troubles existent, ils peuvent entraîner des fausses

➤ **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.

➤ **La spasticité**

contraction réflexe des muscles, qui peut durer un certain temps n'est pas liée au syndrome cérébelleux, même si elle se trouve souvent associée. La spasticité n'est présente que dans trois cas : atteinte pyramidale, atteinte extrapyramidale et hyperactivité musculaire. Ces trois syndromes peuvent être associés à une atteinte cérébelleuse, mais pas systématiquement. Fausse routes (aliments empruntant les voies respiratoires au lieu de l'œsophage) <sup>22, 23</sup>

➤ **Les troubles oculaires sont fréquents.**

Leurs manifestations diffèrent d'une ataxie à une autre, ce qui aide les cliniciens à établir le diagnostic.

➤ **Les troubles sexuels au début de la maladie peuvent générer des problèmes psychologiques et une mauvaise entente dans le couple.**

➤ Autres signes :

Un syndrome pyramidal sine de Babinski présent, les réflexes ostéotendineux sont généralement vifs, il y'a un trouble de la sensibilité profonde, on peut retrouver une neuropathie périphérique<sup>17</sup>.

### 3.4.1.3 Signes paracliniques

L'examen par résonance magnétique nucléaire (IRM) apporte des informations supplémentaires, il montre une atrophie du cervelet et souvent du tronc cérébral, sauf dans les ACAD de type III, où l'atrophie est limitée au cervelet.

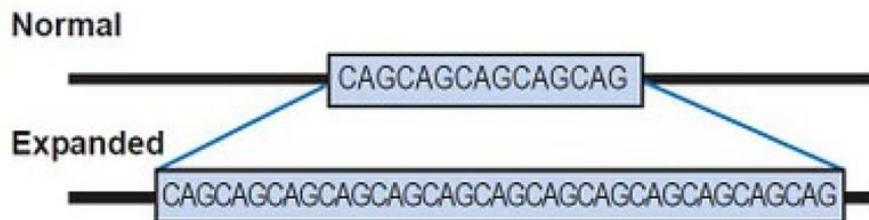
L'imagerie cérébrale montre une atrophie des hémisphères cérébelleux et une atrophie vermienne souvent associée à une atrophie olivo-pontique ou pontique<sup>17,22</sup>.



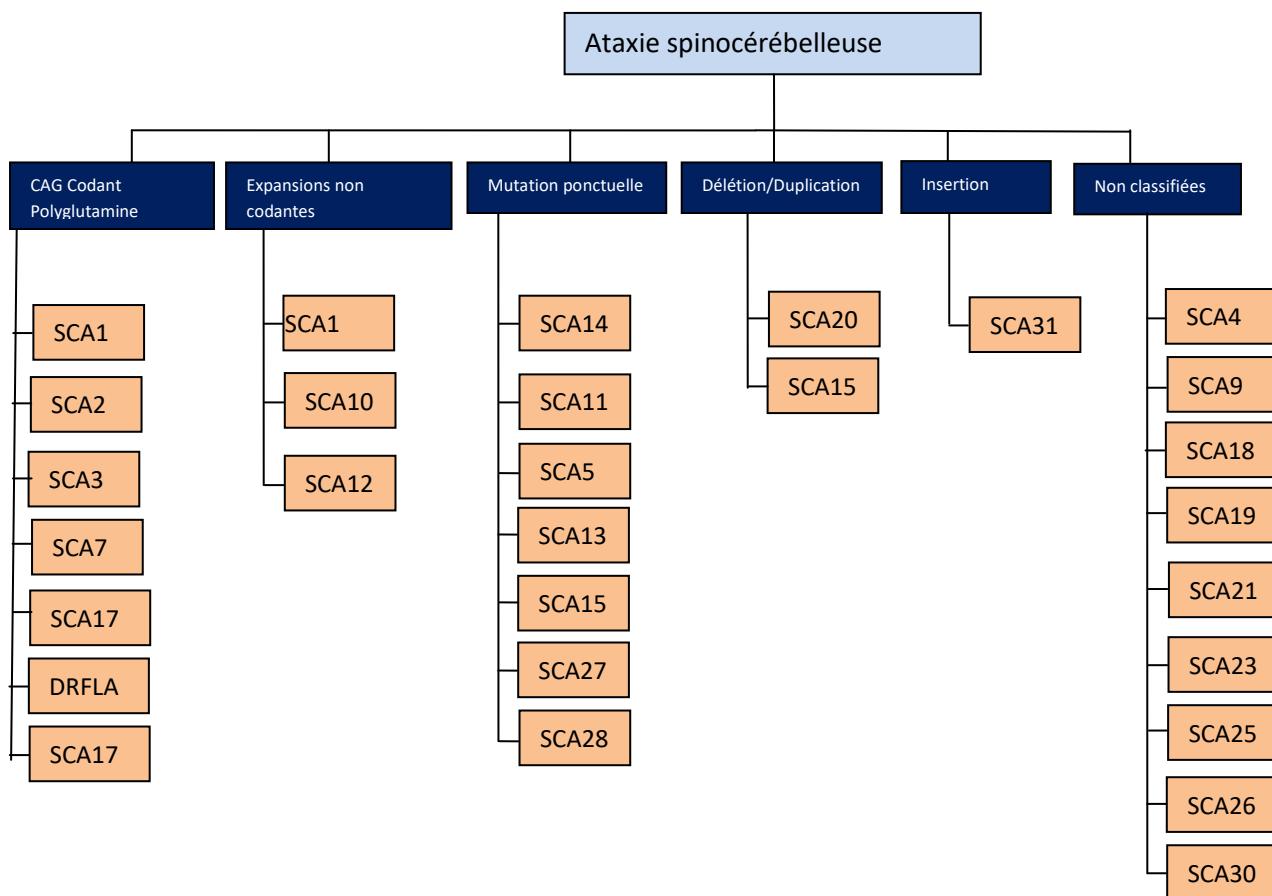
Figure 5: IRM cérébrale coupe sagittale à gauche, TDM cérébrale coupe axiale à droite<sup>22</sup>

### 3.4.1.4. Test génétique

#### a) SCA à expansions de polyglutamine



**Figure 6: Exemple d'expansion à polyglutamine<sup>22</sup>**



**Figure 7. Classification des ataxies spinocérébelleuses en fonction de leur mécanisme moléculaire<sup>15</sup>**

Ce groupe fait partie des maladies à expansion de séquences répétées dans le génome. Une expansion dans des séquences répétées de polyglutamines (polyQ) dans des gènes spécifiques semble être le mécanisme le plus commun à la base de SCAs. Jusqu'ici, huit SCAs (1, 2, 3, 6, 7, 17, et DRPLA) sont causées par des régions répétées de polyQ anormalement longues dans les protéines<sup>22,25</sup>. Ces SCAs font partie d'un groupe de neuf maladies associées à une expansion de trinucléotides CAG ou polyglutaminopathies comprenant aussi la maladie d'Huntington (HD) (Tableau I). La caractéristique commune des polyglutaminopathies est la neurodégénérescence progressive des sous-ensembles de neurones dans des zones distinctes du cerveau et la formation d'agrégats de protéines contenant le fragment polyQ, qui se manifestent par la présence d'inclusions nucléaires ou cytoplasmiques (Tableau I)<sup>22</sup>.

**Tableau I: Adapté de Bauer et Nukina 2009<sup>22</sup>**

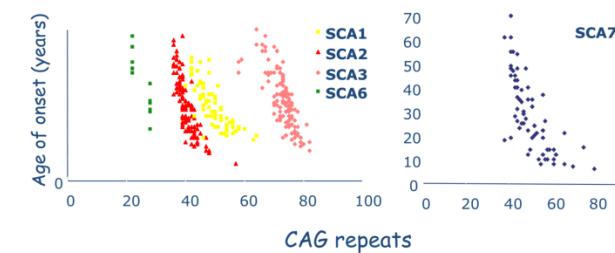
	Locus	Protéine	Normal	Pathologique
<b>SBMA</b>	Xq11-q12	Récepteur androgène	6–36	38–62
<b>DRPLA</b>	12p13	<i>Atrophin-1</i>	3-36	49–88
<b>HD</b>	4p16.3	<i>Huntingtin</i>	6-35	36-121
<b>SCA1</b>	6p23	<i>Ataxin-1</i>	6–39	41–83
<b>SCA2</b>	12q24	<i>Ataxin-2</i>	14–32	34–77
<b>SCA3</b>	14q24-q31	<i>Ataxin-3</i>	12–40	62–86
<b>SCA6</b>	19p13	<i>CACNA1A</i>	4–18	21–30
<b>SCA7</b>	3p21-p12	<i>Ataxin-7</i>	7–18	38–200
<b>SCA17</b>	6q27	<i>TATA-binding protein</i>	25–43	45–63

Dans la majorité des maladies à expansion de polyglutamine, l'âge d'apparition et la sévérité de la maladie sont inversement proportionnel avec le nombre d'expansions, phénomène que l'on nomme anticipation pouvant expliquer la variabilité de l'âge de début<sup>13</sup> (illustré dans le Tableau I<sup>14</sup>). Mais en raison d'une variation interindividuelle qui est aussi présente, il est impossible de prédire de manière exacte l'âge de début de la maladie<sup>26</sup>. Ainsi, cette donnée ne peut pas être utilisée à titre individuel pour le conseil génétique. Le phénomène d'anticipation a été décrit particulièrement en cas de transmission paternelle et est en lien avec l'instabilité de l'expansion de polyglutamine et l'augmentation possible du nombre de répétitions lors de leur transmission à travers des générations. Ces séquences répétées de CAG se retrouvent dans le génome humain sans pour autant être pathogènes. Dans la population normale, la longueur de la répétition est polymorphe et c'est seulement lorsqu'un certain seuil est dépassé que la pathologie se manifeste. Selon les cas, dans le gène normal, le nombre de répétitions de CAG s'étend en moyenne de 6 à 35 fois, tandis que les gènes mutés ont des expansions bien au-delà de leur taille normale, allant de 40 à plus de 100 répétitions de triplet CAG<sup>25</sup>. Au niveau moléculaire, il a été présumé que les mécanismes toxiques communs de ces gènes seraient le résultat d'un gain de fonction de la protéine polyglutamine. Le lien entre les agrégats et la neurotoxicité n'est cependant pas encore clairement défini. Des études sur des modèles cellulaires et de souris pour SCA1 et HD ont démontré que les agrégats ne sont pas en soi nécessaires pour la toxicité cellulaire<sup>47</sup>. La figure suivante illustre les possibles conséquences moléculaires de cette protéine contenant une expansion anormale de polyglutamine.

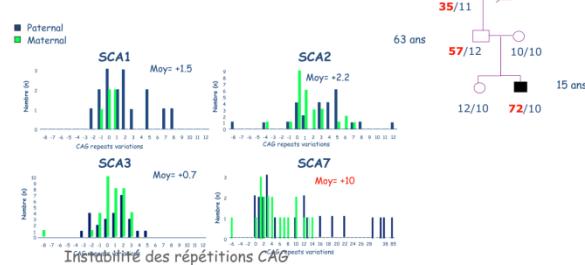
Les polyglutaminopathies sont les plus fréquentes, représentant 50 à 60 % des SCA. En dehors de la SCA6, elles apparaissent cliniquement différentes des autres formes. Le début de la maladie commence généralement entre 30 et 40 ans avec une atteinte sévère, souvent multisystémique, et une évolution plus

rapide, entraînant une neurodégénérescence importante et le décès dans la plupart des cas<sup>15</sup>.

La pénétrance est presque complète. La SCA7 est principalement caractérisée par l'atteinte rétinienne, et la SCA17, par des mouvements anormaux de type dystoniques ou choréïques. Une certaine corrélation entre phénotype et génotype a pu être décrite. Les images neuroradiologiques montrent typiquement une atteinte du tronc cérébral possiblement sévère, associée à un degré variable d'atrophie cérébelleuse. Ces atteintes ne permettent pas d'orienter l'étude génétique vers un sous-type de SCA à polyglutamine, et la sévérité de l'atrophie cérébelleuse n'est pas corrélée au nombre de répétitions CAG. Une atrophie corticale (SCA2, 17, DRPLA), des hypersignaux en T2 du pont (SCA1-3, 7) et des anomalies de la substance blanche (DRPLA) peuvent également être présents.



- Les répétitions sont instables lors de la transmission
- Anticipation (transmission paternelle +++)



Anticipation : SCA7

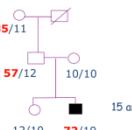


Figure 8: Phénomène d'anticipation<sup>22</sup>

**b) *SCA à expansions non codantes***

Ces formes (SCA8, 10, 12, 31, 36) présentent en général une atteinte cérébelleuse pure, d'âge de début très variable (de l'enfance à plus de 60 ans). L'évolution est lentement progressive, avec une espérance de vie normale et une pénétrance incomplète. Cependant, dans la SCA12, des signes associés ont été rapportés après des années d'évolution : syndrome parkinsonien, dystonie focale, troubles psychiatriques et démence. Il n'existe pas de corrélation entre l'âge de début de la maladie et le nombre de répétitions pathologiques, ni de phénomène d'anticipation. La SCA8 est très fréquente en Finlande ; la SCA10 est exclusivement retrouvée dans des familles d'origine mexicaine, brésilienne ou argentine ; la SCA12 est observée dans des familles d'origine indienne ; la SCA31 est, quant à elle, constatée au Japon, probablement du fait d'effets fondateurs. Les images neuroradiologiques montrent en général une atteinte cérébelleuse isolée. Les expansions pathologiques peuvent être des triplets, des pentanucléotides ou des hexanucléotides localisés dans les introns ou dans les régions régulatrices de gènes 5'.

**c) *SCA à mutation conventionnelle ou réarrangements***

Ces SCA (SCA5, 11, 13, 14, 15/16, 19/22, 20, 23, 26, 27, 28, 35) sont beaucoup plus rares que les autres.

L'anomalie génétique est le plus souvent expansion de triplets CAG et permet d'identifier le chromosome le bras et la position<sup>12, 13, 15</sup>.

**Tableau II: Description clinique et classification moléculaire avec gène identifié<sup>15</sup>**

Mutations conventionnelles				
Types de SCA	Localisation sur le chromosome	Gène	Type de mutations	Principaux symptoms associés
SCA5	11q13	<i>SPTBN2</i>	Faux-sens, délétion en phase	Ataxie pure
SCA11	15q15.2	<i>TTBK2</i>	Décalage du cadre de lecture	Ataxie pure, dysarthrie et troubles de la déglutition, sévérité variable
SCA13	19q13.3-q13.4	<i>KCNC3</i>	Faux-sens	Retard mental
SCA14	19q13.4	<i>PKCG</i>	Faux-sens	Pure, myoclonies, tremblements et troubles cognitifs
SCA15/16	3p26-25	<i>ITPR1</i>	Faux-sens	Pure, signes pyramidaux et troubles cognitifs
SCA19/22	1p21-q21	<i>KCND3</i>	Faux-sens, délétion en phase	Myoclonies, tremblement postural et troubles cognitifs
SCA23	20p13	<i>PDYN</i>	Faux-sens	Neuropathie périphérique, tremblements troubles cognitifs
SCA26	19p13.3	<i>EF2</i>	Faux-sens	Ataxie pure
SCA27	13q34	<i>FGF14</i>	Faux-sens, décalage du cadre de lecture	Début dans l'enfance, tremblement postural, dyskinésies orofaciales, polyneuropathie axonale, troubles cognitifs
SCA28	18p11	<i>AFG3L2</i>	Faux-sens	Ophtalmoplegie, ptosis, signes pyramidaux
SCA35	20p13	<i>TGM6</i>	Faux-sens	Ataxie pure, tremblements

Le test génétique permet de classer les SCA en différents types gène impliqué chromosome et sa position.

#### ➤ Les ACAD de type I:

Cette forme d'ataxie est la plus fréquente. Les recherches en génétique ont montré que les ACAD de type I peuvent être dues à l'altération d'au moins cinq gènes différents, ce qui rend leur étude particulièrement complexe.

L'ataxie de Pierre-Marie correspond probablement à une ACAD de type I.

L'ataxie de Machado-Joseph est une SCA3 de type I. Les gènes identifiés, ou seulement localisés (on sait sur quel chromosome se trouve le gène muté, mais on ne sait pas encore comment il s'écrit), dans les ACAD de type I sont SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA9, SCA14, SCA16, SCA17, SCA19, SCA21, SCA22, SCA27 et SCA29.

➤ **Les ACAD de type II**

Cette forme est relativement rare et est associée à une dégénérescence de la rétine dans sa région centrale. Un seul gène (SCA7) est responsable de tous les cas d'ataxies cérébelleuses de type II.

➤ **Les ACAD de type III**

Cette forme se caractérise par une ataxie cérébelleuse pure, c'est-à-dire sans autre signe observable que l'atteinte du cervelet. Les gènes identifiés (ou seulement localisés) dans les ACAD de type III sont: SCA5, SCA6, SCA8, SCA11, SCA12, SCA15, SCA23, SCA26, SCA28, SCA30 et SCA31.

➤ **Les ACAD de type IV**

Les ACAD de type IV sont caractérisées par des ataxies et des épilepsies. Les gènes identifiés (ou seulement localisés) dans les ACAD de type IV sont: SCA10, SCA13, SCA18, SCA20, SCA25, et l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA)<sup>2,21,25</sup>.

**Tableau III: Description clinique et neuropathologique des différentes formes d'ataxies dominantes.<sup>22</sup>**

MALADIE	ÂGE D'APPARITION MOYEN	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES	NEUROPATHOLOGIE / MRI
SCA1	4 <sup>eme</sup> décennie (<10 à> 60)	Ataxie, signes pyramidaux, neuropathie, dysphagie, syndrome des jambes sans repos	Perte de cellules de Purkinje, les neurones du noyau dentelé, gliose de Bergma, perte variable de cellules granulaires, atrophie des pédoncules cérébelleux moyens, perte de neurones du mésencéphale en 3e et 4e nerfs crâniens. Inclusions intranucléaires
SCA2	4e décennie (<10 à> 60)	Ataxie, saccades lentes, neuropathie périphérique, démence, syndrome des jambes sans repos, dysphagie	Atrophie du cervelet, protubérance, lobe frontal, bulbe rachidien, des nerfs crâniens, la substance noire. Perte de cellules de Purkinje et cellules granulaires. Inclusions cytoplasmiques
SCA3 (MJD)	4e décennie (10-70)	Ataxie, signes pyramidaux et extrapyramidiaux, ophtalmoplégie, nystagmus, neuropathie, dystonie, syndrome des jambes sans repos	Le cervelet est relativement épargné, la moelle épinière montre une perte des fibres myélinisées dans les voies spinocérébelleuse et du funicule postérieur. La perte des neurones et gliose de la substance noire ainsi que les noyaux des nerfs crâniens et vestibulaires, la colonne de Clarke et de la corne antérieure. Inclusions intranucléaires.
SCA4	4 à 7 décennie (19-72)	Ataxie, une neuropathie sensorielle, surdité	Atrophie cérébelleuse
SCA6	3e - 4 <sup>e</sup> décennie	Ataxie cérébelleuse pure	Atrophie du vermis et des hémisphères cérébelleux
SCA7	3e - 4 <sup>e</sup> décennie	Ataxie, ophtalmoplégie, baisse d'acuité visuelle, rétinopathie	Atrophie olivopontocérébelleuse et amincissement de la moelle épinière. Dégénérescence rétinienne. Inclusions intranucléaires
SCA8	39 ans	Ataxie, neuropathie sensorielle, spasticité, symptômes neuropsychiatriques (troubles de	Atrophie cérébelleuse et

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

---

		l'exécutif, la dépression), myoclonie, migraine	pontique
SCA9	Adulte	Ataxie, symptômes pyramidaux et extrapyramidiaux	Atrophie cérébelleuse
SCA10	36 ans	Ataxie, épilepsie, troubles cognitifs	Atrophie cérébelleuse
SCA11	30 ans (15-70)	Ataxie cérébelleuse pure	Atrophie cérébelleuse. Protéine tau hyperphosphorylée
SCA12	4e décennie	Ataxie, tremblements parkinsoniens, troubles cognitifs ou psychiatriques, démence	Atrophie du cortex cérébral, dilatation des ventricules, perte des cellules de Purkinje, atrophie cérébelleuse et pontique. Inclusions intranucléaires
SCA13	Enfance	Ataxie, retard mental	Atrophie du cervelet et protubérance
SCA14	28 ans (12-42)	Ataxie, myoclonie, dystonie, perte sensorielle	Atrophie cérébelleuse
SCA16-15	39 ans (20-66)	Ataxie cérébelleuse pure	Atrophie du vermis cérébelleux
SCA17	6-34 ans	Ataxie, dystonie, chorée, démence, troubles psychiatriques, myoclonies, épilepsie	Perte neuronale du cortex cérébral, des neurones du striatum et des cellules de Purkinje
SCA18	2e- 3e décennies	Ataxie, une neuropathie sensorielle, une atrophie musculaire neurogène; neuropathie sensori-motrice avec ataxie (SMNA).	
SCA19-22	34 ans (20-45)	Ataxie, myoclonies, troubles cognitifs	
SCA20	46 ans (19-64)	Ataxie, dysphonie, dysarthrie, bradykinésie	Atrophie pancérébelleuse avec calcification dentée, pseudo hypertrophie olivaire
SCA21	6-30 ans	Ataxie, parkinsonisme	Atrophie cérébelleuse isolée
SCA23	5e - 6es décennies	Ataxie, neuropathie sensorielle, signes pyramidaux, dysarthrie	Atrophie, du vermis cérébelleux, protubérance, de la moelle épinière et frontotemporale. Perte neuronale dans le vermis cérébelleux, noyaux dentelés et olives inférieures. Amincissement des voies ponto-cérébelleux et démyélinisation des cordons postérieurs et latéraux de la

			moelle épinière. Inclusions intranucléaires dans les neurones nigraux
SCA25	1.5-39 ans	Ataxie, neuropathie sensorielle	Atrophie cérébelleuse
SCA25	1.5-39 ans	Ataxie, neuropathie sensorielle	Atrophie cérébelleuse
SCA26	26-60 ans	Ataxie cérébelleuse pure, dysarthrie	Atrophie cérébelleuse
SCA27	11 ans (7-20)	Ataxie, tremblements, retard mental	Atrophie cérébelleuse modérée
SCA28	19.5 ans (12-36)	Ataxie, signes pyramidaux, nystagmus	Atrophie cérébelleuse
DRPLA	4e-6e décennies	Chorée, convulsions, démence, myoclonies	Atrophie et perte des neurones dans le globus pallidus, le noyau dentelé, le tronc cérébral, le cervelet et la substance blanche cérébrale. Dépôts de lipofuscine
SCA30	Milieu à la fin de vie	Syndrome cérébelleux pur	Atrophie cérébelleuse
SCA31	6e décennie (45 – 72)	Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres, une diminution du tonus musculaire et nystagmus horizontal	Atrophie cérébelleuse, dégénérescence des cellules de Purkinje, dendrites anormales. Inclusions intranucléaires

#### *d) Mécanismes moléculaires responsables des ataxies dominantes*

Il y a 43 types de SCAs connus à nos jours et plus de 60 gènes mise en évidence selon la nouvelle classification<sup>22</sup>. Les mutations trouvées sont diverses : expansion de répétitions de type tri-nucléotide (SCA1-3, 6-8, 12, 17, DRPLA) ou de pentanucléotide (SCA10), de délétions/ duplications génomiques (SCA15, SCA20), de mutations ponctuelles (SCA5, 11, 13, 14, 27, et 28) ou d'une insertion d'un pentanucléotide (TGGAA; SCA31). La fréquence des mutations dans les gènes SCA varie dans les différentes populations, toutefois, environ 50% des familles SCA restent à ce jour inexplicées. Le tableau suivant récapitule l'ensemble des loci et gènes découverts pour les ataxies familiales dominantes<sup>2,25</sup>.

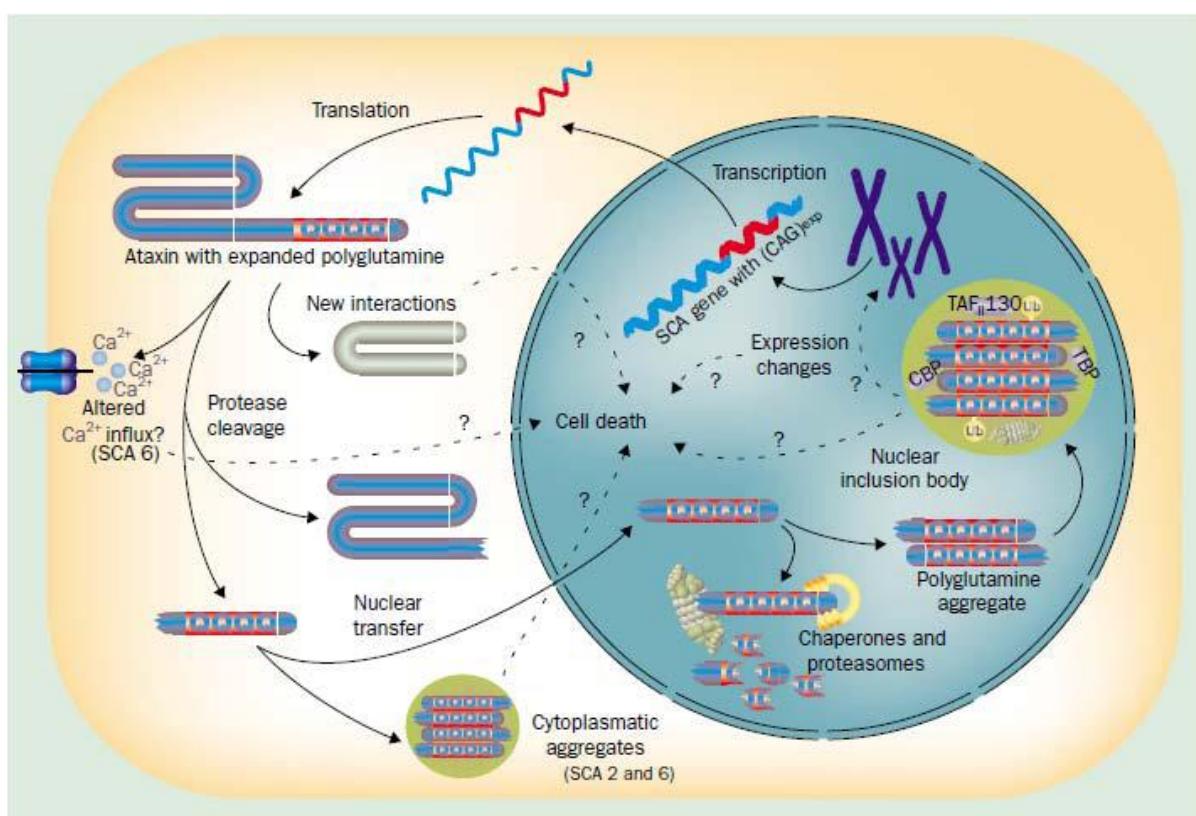
**Tableau IV. Localisation chromosomique et gènes impliqués dans les ataxies spinocérébelleuses<sup>22</sup>**

Type de SCA	Localisation génomique	Gène/Locus	Protéine	Fonction du gène	Mutation
SCA1	6p22.3	<i>ATXN1</i>	Ataxin 1	Régulation de la transcription	Répétition de CAG
SCA2	12q24.13	<i>ATXN2</i>	Ataxin 2		Répétition de CAG
SCA3	14q32.12	<i>ATXN3</i>	Ataxin 3	De-ubiquitination, régulation de la transcription	Répétition de CAG
SCA4	16q24-qter	<i>SCA4</i>	-	-	-
SCA5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	Beta-III spectrin	Squelette membrane neuronale	Mutation ponctuelle
SCA6	19p13.13	<i>CACNA1A</i>	CACNA1A	Ca2 + signalisation/homéostasie	Répétition de CAG
SCA7	3p14.1	<i>ATXN7</i>	Ataxin 7	Régulation de la transcription	Répétition de CAG
SCA8	13q21	<i>KLHL1AS</i>	Kelch-like 1		Répétition de CTG 3'UTR
SCA9	-	-	-	-	-
SCA10	22q13.31	<i>ATXN10</i>	Ataxin 10	Neuritogénèse	Répétition d'un ATTCT
SCA11	15q14-q21.3	<i>TTBK2</i>	Tau tubulin kinase-2	Tau phosphorylation	Mutation ponctuelle
SCA12	5q32	<i>PPP2R2B</i>	PPP2R2B	Régulation de l'activité PP2 5'-UTR (CAG) n, régulation de la transcription	Répétition de CAG 5'UTR
SCA13	19q13.33	<i>KCNC3</i>	KCNC3	K + signalisation	Mutation ponctuelle
SCA14	19q13.42	<i>PRKCG</i>	PRKCG	Phosphorylation	Mutation ponctuelle
SCA15,16	3p24.2-pter	<i>ITPR1</i>	ITPR1	Délétion hétérozygote 200–340 kb; Mutation ponctuelle	
SCA17	6p27	<i>TBP</i>	TBP	Complexe transcriptionnel (TFIID)	Répétition de CAG

SCA18	7q31-q32	-	-	-	-
SCA19, 22	1p21-q21	-	-	-	-
SCA20	11q12.2- 11q12.3	<i>SCA20</i>	-	-	260-kb duplication
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	-	-
SCA23	20p13-p12.1	-	-	-	-
SCA25	2p21-q15	-	-	-	-
SCA26	19q13.3	-	-	-	-
SCA27	13q34	<i>FGFI4</i>	FGFI4	Transduction du signal, le règlement des canaux de navigation, l'excitabilité des cellules de Purkinje	Mutation ponctuelle
SCA28	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	AFG3 ATPase family	ATPase	Mutation ponctuelle
SCA30	4q34.3-q35.1	-	-	-	-
DRPLA	12p13.31	<i>ATNI</i>	Atrophin 1	Co-répresseur récepteur nucléaire	Répétition de CAG
SCA31	16q22.1	<i>SCA31</i>	-	-	Insertion (TGGAA)n
SCA34	6q13-q16.1	-	SCA34	-	-

En 2009, une nouvelle classification a vu le jour<sup>19</sup>. Elle se base plus précisément sur le gène et la nature des mutations responsables de la maladie. Cette classification, basée sur les aspects moléculaires, pourrait avoir des implications pour les tests de diagnostic, d'analyse de la pathogenèse voire même des implications en vue de stratégies thérapeutiques<sup>60</sup>. Bien que cette classification remplace désormais celle de Harding, cette dernière demeure utile à des fins cliniques<sup>30</sup>. Cette classification distingue l'ensemble des ataxies cérébelleuses à transmission autosomique dominante en cinq groupes distincts soit : 1) les ataxies spinocérébelleuses dues à une anomalie par les polyglutamines; 2) les

ataxies spinocérébelleuses dues à des expansions non codantes pour la polyglutamine; 3) les ataxies dues à une canalopathie; 4) les ataxies spinocérébelleuses dues à une mutation ponctuelle et 5) les ataxies spinocérébelleuses non classifiées. Depuis les sept dernières années, davantage de loci et de mutations associées à des loci déjà connus ont été identifiés. Parmi les nouvelles mutations, certaines ne font pas partie des groupes précédemment identifiés. La figure suivante détaille la classification moléculaire en cours des SCAs.



**Figure 9. Schéma des différentes conséquences au niveau cellulaire lors d'une expansion à polyglutamine. (Tiré de Schöls et al. 2004 27)<sup>22</sup>**

Toute cette cascade d'évènements débute lorsque la séquence répétée de CAG dans la région codante est transcrise et traduite en longue chaîne de polyglutamine (PolyQ) hors du noyau. La présence d'une longue chaîne de PolyQ induit une conformation anormale de la protéine, qui peut être en partie minimisée par l'action des chaperonnes moléculaires. De telles protéines mal conformées risquent de subir un clivage protéolytique par les caspases et les

fragments polyQ qui en découlent seront ubiquitinés (Ub) et dégradés via le système protéasome ubiquitine-dépendant (UPS)<sup>25, 49, 50</sup>. Les fragments polyQ non-ubiquitinés pourraient former des agrégats dans le cytoplasme et ainsi déclencher une chaîne de médiateurs mitochondriaux pro-apoptotiques comme il est observé pour les formes SCA2 et SCA6. L'échec du système d'UPS pourrait mener à l'accumulation anormale d'une série de protéines toxiques, menant finalement au dysfonctionnement et/ou à la mort neuronale. De plus, l'expansion pourrait provoquer un changement d'homéostasie de calcium comme il est observé pour SCA6 qui résulte d'une expansion de CAG dans le gène CACNA1A<sup>33, 51</sup>. Finalement, l'expansion pourrait causer un déséquilibre de la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie<sup>52</sup> et une activation directe des voies apoptotiques<sup>53</sup>.

#### e) *Mutations dans les canaux ioniques*

L'ataxie spinocérébelleuse de type 6 (SCA6) est aussi incluse dans la grande catégorie des canalopathies. Les canalopathies sont des maladies causées par des mutations dans des canaux ioniques. Plusieurs mutations ont été identifiées dans la plupart des types de canaux ioniques et elles peuvent représenter soit un gain anormal de fonction (e.g. épilepsie, myokymie et myotonie) ou une perte de fonction (e.g. faiblesse des membres)<sup>54</sup> de la protéine. Plus précisément, les canalopathies impliquant les neurones causent notamment la migraine hémiplégique familiale, les ataxies épisodiques 1 et 2, l'ataxie spinocérébelleuse de type 6, une épilepsie du lobe frontal ou des convulsions bénignes néonatales familiales<sup>47, 54</sup>.

*f) Régulation de l'expression du gène par une expansion dans une région non codante*

Cette section comprend les gènes dont la mutation résulte de l'expansion d'une séquence répétée dans une région non codante d'un gène. Outre SCA8, SCA10 et SCA12, ce groupe renferme la dystrophie myotonique de type 1 et 2 (DM1 et DM2) et la maladie de Huntington-like de type 2 (HDL2)<sup>24, 35, 36, 38, 55</sup>. Il semblerait qu'il ne s'agit plus d'un changement au niveau de la protéine, mais au niveau de l'expression et c'est la neurotoxicité de l'ARN qui serait impliquée dans la pathologie de ces SCAs<sup>24, 56</sup>.

La forme SCA8 résulte d'une expansion de répétitions CTG dans la région 3'UTR du gène Ataxin-8. L'expansion de l'allèle mutant n'est pas traduite en polyglutamine en raison de sa localisation, mais la répétition CTG dans le brin complémentaire fait partie du transcrit non traduit de l'ARNm. Cependant, il y a chevauchement entre la région 3'UTR du gène *Ataxin-8* et l'extrémité 5'UTR du gène KLHL1 (Kelch-like 1), codant pour une protéine de liaison à l'actine. L'expansion de la répétition CTG semble perturber la régulation de la transcription de ce gène qui est transcrète dans la direction opposée de l'Ataxin-8<sup>57, 58</sup>. Il s'agirait ainsi d'un phénomène de gain de fonction. La forme SCA12 est associée à une expansion d'une répétition de CAG dans la région 5'UTR du gène PPP2R2B qui code pour une sous-unité spécifique du cerveau régulateur de la protéine phosphatase PP2A<sup>38</sup>. PP2A est une protéine sérine / thréonine phosphatase qui est impliquée dans la régulation de plusieurs processus cellulaires incluant la phosphorylation des protéines, particulièrement la croissance et la différenciation cellulaire. PP2A est aussi impliquée dans la réPLICATION de l'ADN, la morphogenèse cellulaire et la cytocinèse. Enfin, elle joue le rôle de canal ionique et a pour fonctions, la libération des neurotransmetteurs, l'assemblage des microtubules et l'apoptose. Il s'agit d'une protéine essentielle dans le fonctionnement cellulaire et elle est une des plus

hautement conservées au point de vue de l'évolution<sup>59</sup>. Au niveau de l'expression, PPP2R2B est spécifiquement exprimé dans le cerveau, dans les neurones et les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux. L'expansion de CAG dans le gène PPP2R2B chez les patients atteints de SCA12 semble perturber la région promotrice du gène ce qui provoquerait un effet toxique au niveau de l'ARN<sup>59</sup>. Jusqu'à maintenant, les SCAs abordées sont causées par des répétitions de trinucléotides. Il en est autrement pour SCA10 qui demeure la seule maladie de l'homme connue pour être causée par une expansion intronique d'une répétition d'un pentanucléotide (ATTCT) dans le gène ATXN10. La fonction de la protéine produite et le mécanisme pathogène qui cause SCA10 sont encore inconnus à ce jour<sup>58</sup>.

#### *g) Mutations ponctuelles*

Le gène β-III spectrine (SPTBN2) muté cause la forme SCA5<sup>32</sup>. Trois différentes mutations ont été découvertes à ce jour. Deux d'entre elles sont des délétions dans un domaine spectrine, soit une délétion de 39 pb dans l'exon 12 qui provoque une suppression de 13 acides aminés, retrouvés dans une famille américaine et une courte délétion de 15pb de l'exon 14 dans une famille française<sup>32</sup>. Une mutation ponctuelle a aussi été retrouvée dans une famille allemande, soit une transition d'un T pour un C dans l'exon 7 qui provoque un changement d'acide aminé (L253P) qui correspond au domaine d'homologie à la calponine contenant site de liaison à l'actine/ARP1. Il a été découvert que ce gène code pour une protéine qui s'associe à l'appareil de Golgi, aux vésicules membranaires<sup>59</sup> et se lie à la sous-unité de dynactine d'ARP1<sup>60</sup>, suggérant un rôle possible dans le transport et la stabilisation des protéines membranaires. Particulièrement, β-III spectrine est fortement exprimé dans les cellules de Purkinje et stabilise le transporteur du glutamate EAAT4 à la surface de la membrane plasmique<sup>32</sup>.

Deux mutations hétérozygotes ont été identifiées dans le gène KCNC3 chez les membres d'une famille des Philippines (R420H) et une famille française (F448L) causant SCA13<sup>39</sup>. Ce gène fait partie de la famille des canaux potassium voltage-dépendant, des canaux transmembranaires spécifiques pour le potassium qui sont sensibles aux variations de tension du potentiel de membrane de la cellule. Ils jouent un rôle crucial lors de potentiel d'action dans la cellule dépolarisée pour un retour à un état de repos. Le gène KCNC3 est exprimé dans les cellules granulaires du cervelet, les cellules de Purkinje et les neurones des noyaux cérébelleux profonds<sup>39</sup>. Plusieurs mutations correspondantes à des changements d'acide aminé ont été identifiées dans un même gène pour SCA14<sup>40</sup>. Les mutations pathogènes ont été identifiées dans le gène PRKCG (sous-unité gamma de la protéine kinase C) qui code pour la protéine kinase CG (PKCg). Cette protéine est un des principaux isoformes des PKC s'exprimant dans les cellules de Purkinje. Elle semble avoir des fonctions dans l'apprentissage moteur et dans la morphologie cellulaire<sup>61</sup>.

La forme SCA11 est causée par deux mutations dans le gène TTBK2 qui code pour une sérine-thréonine kinase qui phosphoryle les protéines tau et la tubuline et appartient à la superfamille des caséines kinases. Un autre membre de cette famille de gène, TTBK1, a été impliqué dans la maladie d'Alzheimer<sup>62</sup>. La première mutation du gène TTBK2 est une insertion d'une base d'adénosine dans l'exon 13. Cette mutation crée un codon-stop prématûr (TGA) de l'ARNm au niveau du codon 450, résultat en une protéine tronquée. Une deuxième mutation a été identifiée chez une famille avec ataxie pure soit une délétion de deux paires de bases (GA) dans l'exon 13 de TTBK2 provoquant un changement du cadre de lecture et ainsi un qu'codon-stop prématûr (TGA)<sup>37</sup>. Des tests d'hybridation in situ ont montré que TTBK2 est exprimé dans toutes les régions du cerveau plus particulièrement dans les cellules de Purkinje, les cellules de la couche granuleuse, l'hippocampe, le mésencéphale et la substance noire.

Une mutation nonsense ainsi qu'un changement d'acide aminé (F145S) dans le gène FGF14 ont été liés à SCA27. Le gène FGF14 appartient à une sous-classe de facteurs de croissance des fibroblastes qui sont exprimés dans le système central nerveux en développement et les adultes<sup>63</sup>. Tout récemment, SCA27 a aussi été identifiée chez une fille et sa mère portant une translocation entre les chromosomes 5 et 13, ce qui perturbe le gène codant pour le facteur de croissance des fibroblastes 14 b isoforme (FGF14-1b)<sup>64</sup>

Des mutations dans le gène AFG3L2 (ATPase gene family 3-like 2) ont été associées à l'ataxie spinocérébelleuse type 28<sup>42</sup>. Ce gène code pour une protéine localisée dans les mitochondries et étroitement liée aux parapréglines. Il s'agit de la première forme d'ataxie spinocérébelleuse dominante à être causée par une mutation dans un gène mitochondrial<sup>44</sup>

#### *h) Délétions/duplications*

L'ataxie spinocérébelleuse de type 15-16 est causée par trois mutations soit une délétion du gène ITPR1 (inositol 1,4,5-triphosphate récepteur de type 1) et des trois premiers exons du gène SUMF1 (sulfatase facteur de modification 1); une délétion partielle de ITPR1; et un changement d'acide aminé du gène ITPR1 (P1059L) situé dans le domaine de modulation et de transduction<sup>64,65</sup>. Le gène ITPR1 assure la médiation de la sortie de Ca<sup>++</sup> du réticulum endoplasmique (RE) dans différents types de neurones, y compris l'hippocampe (CA1), les noyaux gris centraux et les neurones thalamiques, en particulier les neurones de Purkinje. L'homéostasie du Ca<sup>++</sup> intracellulaire est importante pour maintenir le fonctionnement des neurones particulièrement les cellules de Purkinje. Ainsi, un dérèglement de l'homéostasie intracellulaire de Ca<sup>++</sup> causé par haploinsuffisance ou une mutation faux-sens du gène ITPR1 peut provoquer un dysfonctionnement des cellules de Purkinje, et pourrait finalement conduire à une dégénérescence des cellules de Purkinje chez les humains résultant au phénotype cérébelleux<sup>65</sup>.

*i) Insertion*

Jusqu'à présent, une seule forme d'ataxie dominante est associée à une insertion intronique, soit SCA31. Cette forme était jadis connue sur le nom de chr16q22-lié. Un changement d'un nucléotide (16C> T) dans le gène PLEKHG4 (puratrophin-1) avait déjà été signalé comme étant la cause potentielle de cette forme d'ataxie. Cependant, deux patients n'arborant pas cette modification ont ensuite été identifiés, indiquant ainsi que ce changement n'est qu'en fait un marqueur génétiquement lié à un fort déséquilibre de liaison, mais n'est pas la cause de SCA31. Une large insertion de 2.5- 3.8 kb, constituée de répétitions de pentanucléotides complexes contenant des répétitions (TGGAA) n'a été récemment identifiée 54. L'insertion de séquences répétées se situe dans un intron de TK2 et BEAN (brain expressed, associated with Nedd4). L'ARNm contenant cette insertion est fortement exprimé dans le cerveau et forme des foyers d'ARN dans les noyaux des cellules de Purkinje des patients. Cette découverte a de l'importance puisqu'elle illustre que des maladies humaines héréditaires peuvent être associées à des insertions de séquences répétées.

### **3.5 Diagnostic Différentiel**

Différentes maladies peuvent être confondues avec les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes. Il s'agit notamment d'autres affections neurologiques génétiques, comme l'ataxie spinocérébelleuse récessive, 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<sup>22</sup>.

### 3.6 Prise en charge

Il n'existe pas encore de traitement pour la majorité des SCA, susceptible d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie. Les traitements actuels sont symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils essaient de combattre certains symptômes, la psychothérapie et le conseil génétique. Ils tentent également de préserver l'autonomie. 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. Deux facteurs peuvent aussi faire beaucoup : la chance et le hasard. Ils seraient encore plus déterminants si les chercheurs talentueux qui travaillent sur ces maladies rares étaient plus nombreux.<sup>8,69</sup>

**Tableau V: Molécule dans le traitement symptomatique de SCA<sup>68</sup>**

Symptomatic treatment	Hereditary ataxia type	Level of evidence/ Grade of recommendation
Riluzole 100mg/day	SCAs and other etiologies (recessive and sporadic)	Class II/B
Varenicline 1mg twice day	SCA3	Class II/B
Buspirone 30mg twice daily	SCAs	Class III/C
Oral Zinc 50mg/day	SCA3	Class I/B
Insulin-Like growth factor-1	SCA3	Class III/C
Acetazolamide 250mg-1000mg	EA2	Class III/C
4-aminopyridine 5mg 3 times a day	EA2	Class II/A
Mexiletine and Carbamazepine	SCA3 (pain and cramps)	Class III/C
Botulinum toxin type A	SCA3 (dystonia and spasticity)	Class III/C

#### **4. Méthodologie**

##### **4.1. Cadre de l'étude:**

C'est une étude multicentrique dont la partie clinique s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G" et la partie biologique dans le Laboratoire de Neurosciences de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Bamako, Mali et, au besoin, dans des laboratoires partenaires au National Institutes of Health (NIH) aux U.S.A et University College London(UCL), Londres.

##### **4.2. 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 18 mois allant du 01<sup>er</sup> Février 2016 au 31 Juillet 2017.

##### **4.3. La Population d'étude:**

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

##### **4.4. L'échantillonnage:**

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

###### **4.4.1. Critères d'inclusion:**

Les patients présentant les signes cliniques d'ataxie spinocérébelleuse dominante, 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.

#### **4.4.2. Critères de non inclusion:**

Il s’agissait de tous patients atteints d’ataxie spinocérébelleuse associée à une autre cause non génétique. Les patients avec suspicion de SCA dominante n’ayant pas donné leur consentement et ceux avec suspicion d’ataxie spinocérébelleuse récessive n’ont pas été inclus dans cette étude.

### **4.5. La procédure de collecte des données**

#### **4.5.1 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 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 et d’un neurogénéticien, le consentement était obtenu après une explication minutieuse de 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 les avantages potentiels liés à leur participation ont été particulièrement soulignés.

Deux exemplaires (un pour le participant et un pour les archives du projet) de trois fiches de consentements (la fiche de consentement de l’étude de recherche U01HG07044 et les fiches de consentement général pour participer à l’étude et pour l’étude d’ADN de la Branche Neurogénétique du NIH, USA) 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 neurogénétiques de routine ou référés par des collègues opérant dans d’autres structures. D’autres étaient vus à domicile. Un numéro

d'anonymat unique d'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 mutations et servir comme contrôles dans cette étude ou d'autres études futures après consentement.

#### **4.5.2. Les examens cliniques et para-cliniques**

Avant l'examen clinique, l'histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigrée) construit sur un support PowerPoint. Les patients avaient 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 B12 et E, la ferritinémie, le Fer sérique et l'imagerie cérébrale ont été réalisés pour assurer notre diagnostic ou exclure d'autres causes communes. Une électroneuromyographie (ENMG) a été faite chez les patients souffrant de neuropathie périphérique. En plus, des consultations spécialisées (ophtalmologique, ORL et cardiaque) 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 faite pour le suivi de l'évolution de la maladie.

#### **4.5.3. Génétique et biologie moléculaire**

Un prélèvement sanguin de 10ml correspondant à deux cuillérées à soupe a été effectué dans un tube EDTA pour extraire de l'ADN dans le but de faire des analyses génétiques. L'extraction d'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.

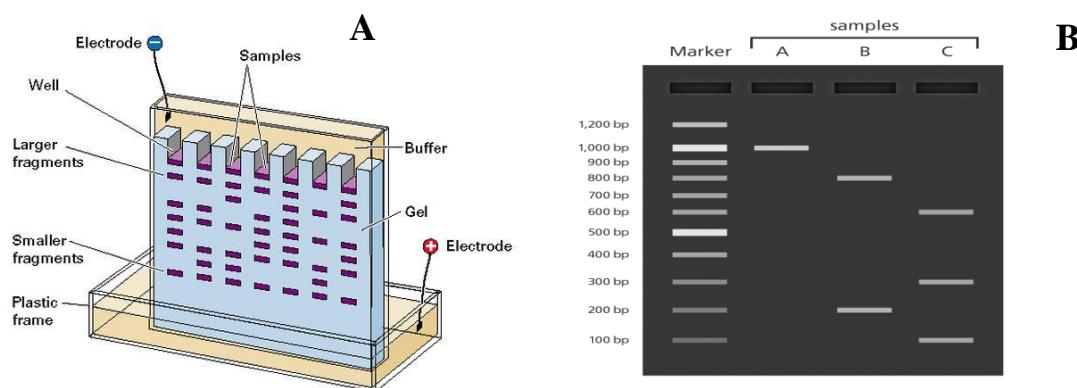
Nous avons procédé à l'extraction de l'ADN selon le protocole en annexe 1.

Des gènes candidats ont été sélectionnés selon notre orientation clinique. La partie contenant les répétitions de polyglutamine a été amplifiée pour les suspicions de polyglutaminopathies et, pour les suspicions de SCA à mutation ponctuelle, tous les exons ont été amplifiés. Pour la PCR, les amorces introniques flanquant les sites donneurs et accepteurs jusqu'à environ 200pb des parties des gènes à amplifier ont été conçues par inspection visuelle. 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). Les régions codantes et les régions introniques flanquantes jusqu'à environ 200pb de gènes candidats dans la région d'intérêt ont été séquencées pour rechercher des variantes de séquence éventuelles. Dans chaque famille, l'ADN génomique a été amplifié à partir d'un individu affecté et non affecté partageant l'allèle non porteur de maladie pour la comparaison des séquences. La PCR (Polymerase Chain Reaction) utilisant un volume total de 25µl contenant 25 ng d'ADN génomique, 10 pmol de chaque amorce et de la polymérase Ready-to-go PuReTaq (GE Healthcare, Buckinghamshire, HP7 9NA, UK) ou Taq DNA Polymerase (Sigma-Aldrich) a

été effectuée selon le protocole suivant : Cinq minutes à 95°C pour la première étape, suivie de 35 cycles de 95°C pendant 30secondes et de 70°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 1% de gels d'agarose) contenant 1,5 ug de bromure d'éthidium ou 10% de SYBR® Safe DNA Gel Stain S33102 (Thermofisher, MA, USA). Les gels ont été coulés dans un tampon TAE 1X, et ont couru à une tension constante de 120V pendant 45 à 60 minutes. Un marqueur de taille de l'échelle de 100 pb (Hyperladise I de Bioline, Londres, Royaume-Uni) a été soumis à une électrophorèse aux côtés des échantillons pour permettre l'identification de fragments d'ADN corrects.

Les fragments supérieur et inférieur d'ADN ont été coupés et purifiés en utilisant le Qiagen Gel Extraction kit (Qiagen, CA, USA). La PCR de séquençage a été installée dans le même thermocycleur selon le protocole du fabricant (Beckman Coulter, Fullerton, CA USA) et en utilisant leur Quick Star Kit. Le séquençage direct de l'ADN génomique à partir des amorces directe et inversée a été effectué en utilisant le séquenceur Beckman Coulter CEQ8800. Les séquences ont été visualisées par le logiciel ChromaPro et les CAG ont été visuellement comptés pour détecter les expansions anormales. Dans le cas de la recherche des mutations ponctuelles, les séquences ont été alignées et comparées avec les séquences référence NCBI à l'aide du logiciel nucléotide BLAST. Lorsqu'une variante de séquence non observée dans les bases de données NCBI et Ensembl SNP a été trouvée chez l'individu concerné, la ségrégation a été vérifiée dans les familles et la conservation de l'acide aminé muté ou du nucléotide parmi toutes les espèces disponibles a été vérifiée par alignement à l'aide du logiciel MultAlin. En outre, au moins 200 contrôles correspondants ethniques ont été séquencés pour exclure les SNPs.

Le séquençage a été fait en utilisant un séquenceur Beckmann Coulter CEQ 8000 ou un séquenceur ABI. Le software Chroma Pro a été utilisé pour visualiser les chromatogrammes (Figure 11) et l'outil BLAST (Basic Local Alignmet Seearch Tool) de NCBI (National Center for Bio-technology Information) pour détecter les mutations. Ce dernier un outil de recherche bio-informatique qui 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 répétitions ont été manuellement comptées pour confirmer les expansions anormales.



**Figure 10: Electrophorèse d'ADN sur gel d'agarose<sup>19</sup>**

Electrophorèse sur gel d'agarose 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 A l'appareil d'électrophorèse qui doit être branché à une source de courant continu direct et mis sous. 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 B 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. Bien que la couleur de l'ADN

fluorescent soit rouge-orangée, les photographies sont publiées en noir et blanc. 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.

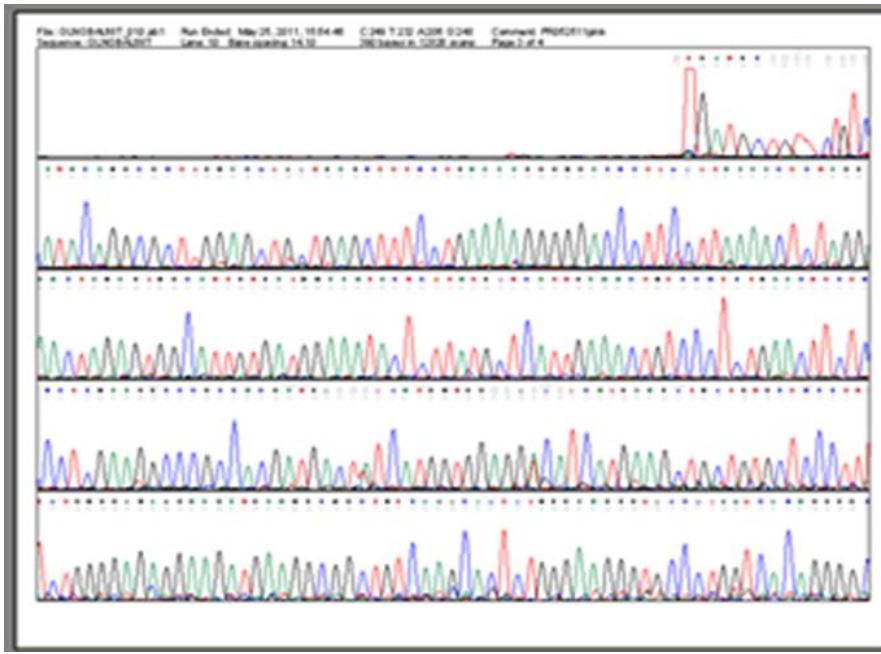


Figure 11: Image de chromatogramme<sup>19</sup>.

#### 4.5.2 Perspectives génétiques

Des études de haplotypes incluant plusieurs populations et en collaboration avec des équipes occidentales pour traquer l'origine des mutations seront menées mais ne font pas partie de cette étude.

#### 4.6. Le consentement:

Les patients et les membres de sa famille désireux de participer à l'étude ont suivi un exposé au cours duquel l'étude a été expliquée en détail aussi bien que ses avantages et inconvénients en plus de quelques informations sur la pathologie en question SCA. Ceci permet au participant de prendre sa décision en toute connaissance de cause.

#### **4.7. La collecte de sang :**

Il a été prélevé 10 ml de sang chez tous les sujets de notre étude. La veine radiale d'abord, la cubitale ou la centrale. Le matériel utilisé comprend du coton hydrophile, de l'éthanol, des épicrâniennes, des garrots et des tubes mouillés EDTA.

#### **4.8. La Compensation:**

Les personnes ayant participé à notre étude ont bénéficié d'une compensation financière correspondant à 3000 FCFA fixée par le Comité d'Ethique de la FMPOS.

#### **4.9. Variables:**

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

-variables sociodémographiques: nom, prénom, âge, sexe, ethnie, profession, résidence,

-variables cliniques: les différents symptômes et signes d'ataxie retrouvés, le résultat des consultations spécialisées (ophtalmologiques, ORL, cardiologique).

-variables paracliniques: imagerie cérébrale, bilan biologique, test génétique.

#### **4.8. Traitement et analyse des données:**

Le masque de saisie, et l'analyse des données ont été effectués dans le logiciel Microsoft office 2010, et les graphiques ont été réalisés dans le tableur Excel 2010. Notre moteur de recherche et de citations bibliographiques a été les logiciels Pubmed, google scholar et Inhari.

#### **4.9. Contraintes de l'étude:**

L'inaccessibilité de certaines zones ou à d'autres membres de la famille ont été les limites de notre pouvoir d'enrôlement de sujets significatifs. Des difficultés techniques comme la perte de certains échantillons soit par perte de sticker soit par extraction blanche (suite à une insuffisance de la quantité de sang prélevé ou

une perte du culot globulaire). Nous avons également la possibilité de ne pas pouvoir venir à un diagnostic moléculaire malgré toutes les investigations.

#### **4.10. Considérations éthiques :**

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

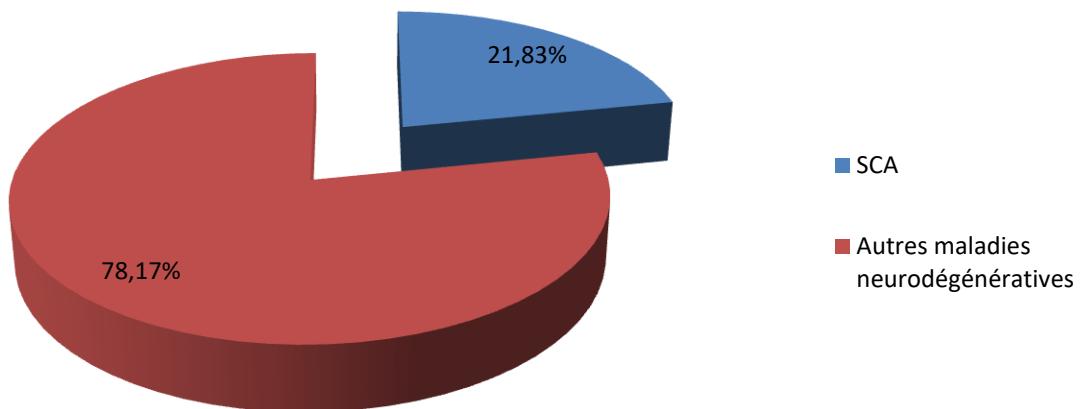
L'éligibilité des participants à notre étude était conditionnée à la compréhension du consentement éclairé (verbal et écrit). L'exposé sur le consentement était présenté par un investigateur lors d'un focus groupe. Cet exposé a pour but de s'assurer que chaque participant comprend les détails et tous les points importants de l'étude à savoir : le caractère volontaire de la participation, la possibilité de retrait à tout moment sans répercussion sur les soins, le but de l'étude, les critères de participation, les procédures, les risques et désagréments, la confidentialité et la compensation financière.

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.

## 5. Résultats

### 5.1. Épidémiologie

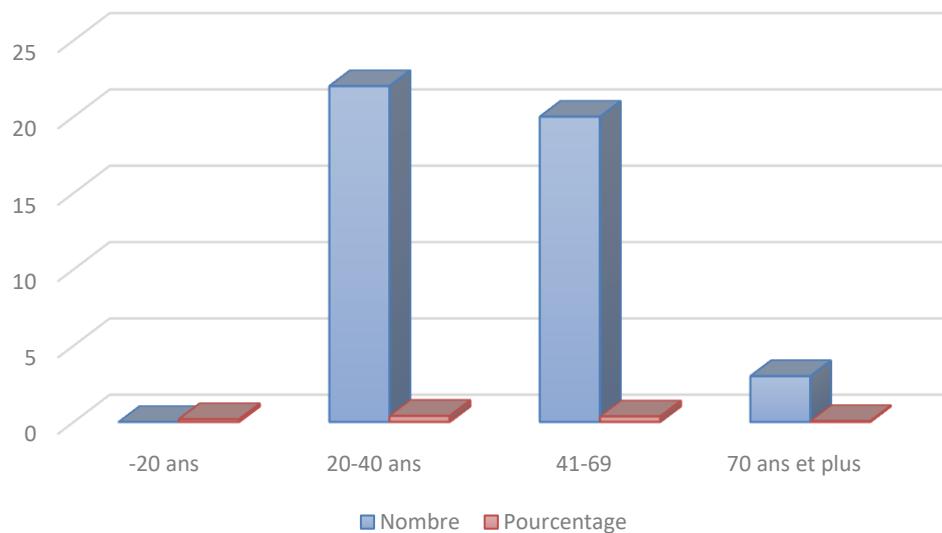
#### 5.1.1. Fréquence



**Figure 12: Répartition des familles selon le type de pathologie héréditaire.**

Sur les 141 familles vues et enrôlées, 31 familles présentaient le phénotype d'ataxie spinocérébelleuse dominante, soit une fréquence estimée à 21,83%.

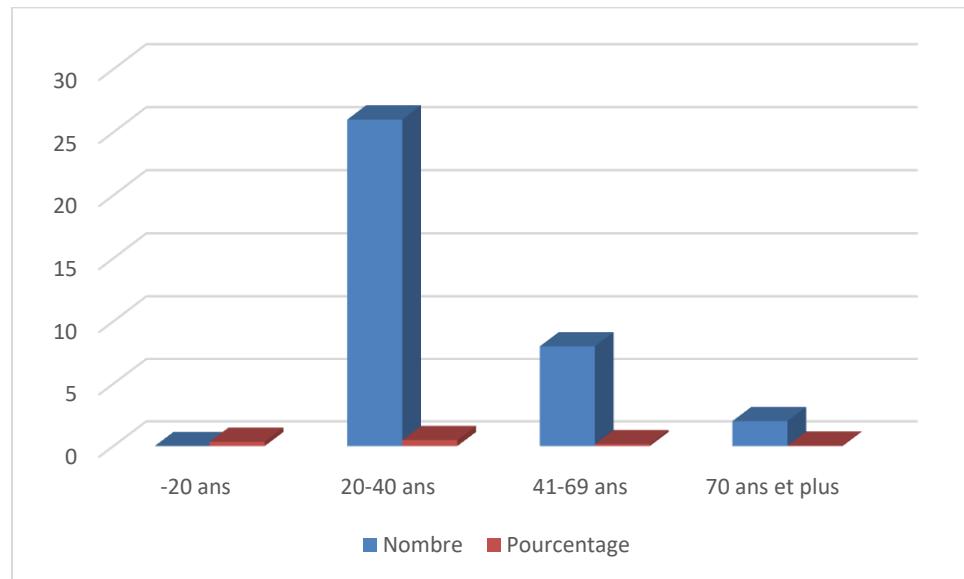
### 5.1.2 Age des patients



**Figure 13: Répartition des patients selon l'âge des patients**

L'âge moyen était de 34,57 ans, avec des extrêmes de 8 ans et 84 ans et la tranche d'âge la plus représentée était celle de 20-40 ans avec une fréquence de 40%.

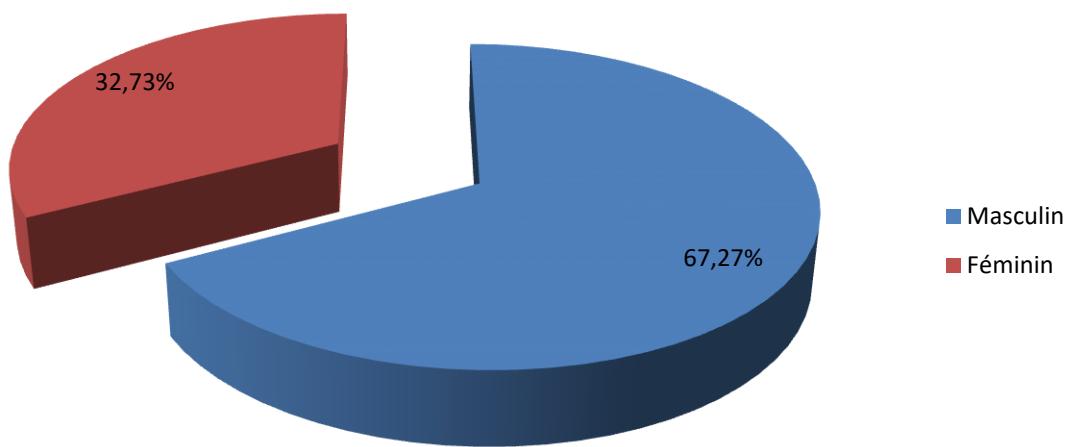
### 5.1.3 Age de début des symptômes



**Figure 14: Répartition des patients selon l'âge de début des symptômes**

L'âge moyen de début des symptômes de était de 30,64 ans avec des extrêmes entre 3 et 80 ans et la tranche d'âge la plus représentée était celle de 20-40 ans avec une fréquence de 47,27%.

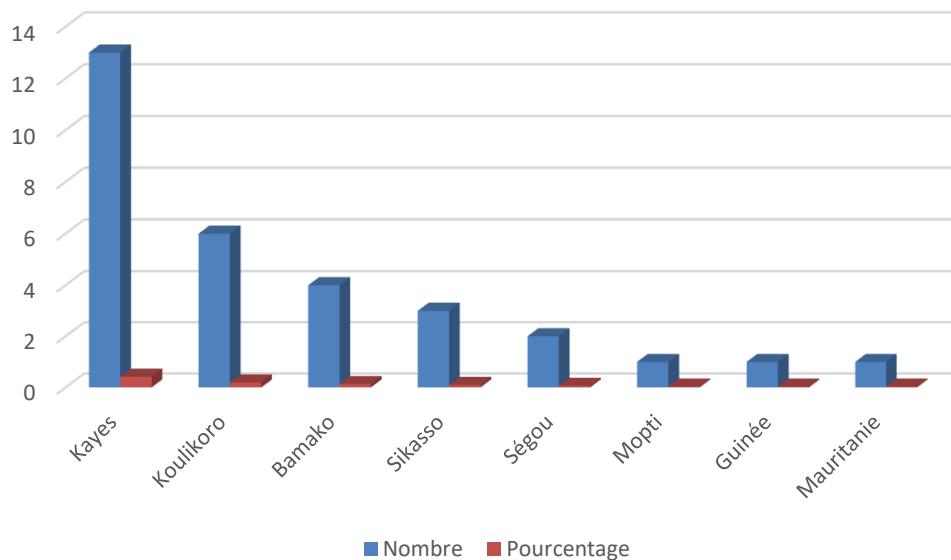
#### 5.1.4 Sexe



**Figure 15: Répartition des patients selon le sexe**

Le sexe masculin était le plus représenté soit une fréquence de 67,27%, avec un sexe ratio de 2,05.

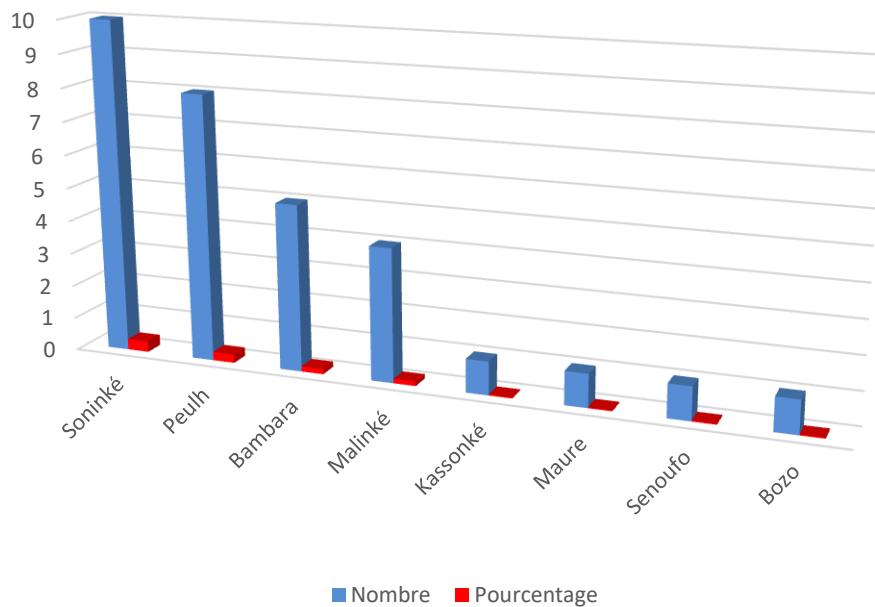
## 5.2 Origine géographique



**Figure 16: La répartition des familles selon l'origine géographique**

La région de Kayes était la plus représentée avec une fréquence de 41,94%. A noter que certaines familles sont originaires de pays limitrophes (Guinée et la Mauritanie).

### 5.3 Groupe ethnique



**Figure 17: Répartition des familles selon leurs groupes ethniques.**

Le groupe ethnique majoritairement représenté était les Soninkés avec une fréquence de 32,26%.

## 5.4 Examen clinique

### 5.4.1 Motif de consultation

Tableau VI: Répartition des patients selon le motif de consultation

Motif de consultation	Nombre	Pourcentage
Trouble de la marche	55	100

Tous nos patients ont consulté pour de trouble de la marche, soit une fréquence de 100%.

### 5.4.2 Signes cliniques

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

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Ataxie cérébelleuse	55	100
Signes d'atteintes pyramidaux	30	54,54
Syndrome neurogène périphérique	11	20
Syndrome extrapyramidal	6	10,90
Hypoacusie	3	5,45
Détérioration mentale	7	12,72
Trouble de la déglutition	2	3,63
Syndrome d'irritation corticale	1	1,81

L'ataxie cérébelleuse était retrouvée chez tous nos patients soit une fréquence de 100%, et le syndrome neurogène périphérique retrouvé chez 20% des cas suivis du syndrome extrapyramidal avec une fréquence de 10,90%.

## 5.5 Donnés paracliniques

### 5.5.1 Résultat de l'imagerie cérébrale

La TDM cérébrale fut réalisée chez 34 de nos patients soit 61,82% de nos patients et l'IRM cérébrale a été réalisée chez 3 patients soit une fréquence de 5,45% de patients

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

Résultat	Nombre	Pourcentage
<b>TDM cérébrale</b>		
Atrophie cérébelleuse	31	56,36
Atrophie cérébelleuse et pontique	2	3,64
Atrophie cérébelleuse et olivo-pontique	1	1,81
<b>IRM cérébrale</b>		
Atrophie cérébelleuse	3	5,45

L'atrophie cérébelleuse a été constatée chez tous nos patients ayant pu réaliser l'imagerie cérébrale soit 100% des cas.

### 5.5.2. Résultat de la consultation ophtalmologique

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

Résultat	Nombre	Pourcentage
Baisse d'acuité visuelle	18	37,73
Rétinite pigmentaire	6	10,90
Neuropathie optique	6	10,90
Dégénérescence maculaire	3	5,45
glaucome	1	1,81
Cataracte blanche	1	1,81
Choroïdose myopique	1	1,81

La consultation ophtalmologique avait retrouvé une baisse d'acuité visuelle chez 18 de nos patients soit une fréquence de 37,73%.

### 5.5.3 Les analyses génétiques

**Tableau X: Répartition des familles selon le résultat du test génétique**

Type de gène	Nombre	Pourcentage
<i>ATXN2</i>	7	43,75
<i>ATXN7</i>	5	31,25
<i>ATXN3</i>	4	25

La SCA2 était la forme la plus représentée dans notre cohorte, avec une fréquence de 43,75%, et plusieurs familles ont été testées négatives pour les gènes candidats, le résultat du test génétique est en cours pour 15 de nos patients index

**Tableau XI: Répartition des patients selon le type d'expansion**

Type de SCA	Mutation	Allèle muté	Allèle normal
SCA2	CAG	40	22
	CAG	42	23
	CAG	55	23
	CAG	43	22
SCA3			
	CAG	73	30
SCA7	CAG	40	10
	CAG	80	11
	CAG	53	12
	CAG	67	14

Tous nos patients avaient une expansion du triplet CAG, pour la SCA2 avec une expansion comprise entre 40 à 55, la SCA3 avec une expansion à 73 et la SCA7 avec une expansion comprise entre 40 à 80.

## 5.6 Traitement

### 5.6.1 Traitement médicamenteux :

Traitement d'appoint de troubles neurosensoriels, cognitifs, et des vertiges  
54,54% de nos patients ont reçu le piracetam 800 mg comme traitement symptomatique à la posologie de 1600 mg par jour pour améliorer le syndrome cérébelleux. Certains de nos patients ont signalé une amélioration du tableau clinique sous Piracetam comprimé, et 29,09% de nos patients ont reçu le Baclofène en raison d'un comprimé trois fois par jour comme traitement symptomatique. Devant le syndrome extrapyramidal 5,45% de nos patients ont reçu le Levo-Dopa en raison d'un comprimé deux fois par jour, 5 de nos patients soit 16,12% ont bénéficiés de la kinésithérapie comme traitement physique.

### 5.6.2 Psychothérapie

La prise en charge psychologique et sociale du patient et sa famille est un temps capital du traitement. La psychothérapie permet d'aider le patient et la famille à réajuster leurs positions vis-à-vis d'eux-mêmes et au sein de la société, par ce que les pathologies neurodégénératives conduisent le plus souvent le patient à l'isolement et à la dévalorisation de sa personne avec une stigmatisation de la famille. Devant l'annonce du résultat du test génétique plusieurs membres de la famille (membres atteints) ont présenté des troubles du comportement. Devant ce constat une psychoéducation fut entrepris pour tous les membres de la famille qui avaient exprimés ce besoin.

## 5.7. Suivi et évolution

L'évolution était lentement progressive chez tous nos patients soit 100% des cas. On notait un cas de décès suite à l'évolution de la maladie.

## Observations

### Observation 1:

Il s'agit d'une famille monogame sans notion de consanguinité dans le couple vue en consultation par l'équipe de neurogénétique le 08/04/2014. C'est une famille d'ethnie Maure, de cinq enfants de la même fratrie tous vivants (Figure 18), ont présenté des troubles de la marche et dysarthrie d'installation et d'évolution progressive.

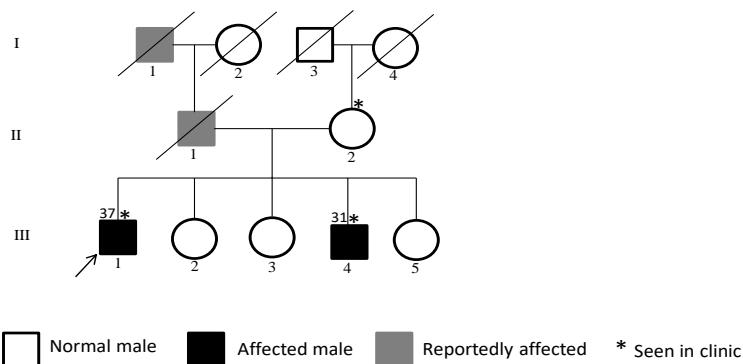


Figure 18: Arbre généalogique de la 8<sup>ème</sup> famille

Les chiffres au-dessus des symboles indiquant l'âge des sujets, l'astérix les sujets vus en consultation et la flèche le sujet index. Les symboles sombres indiquent les individus dits affectés selon l'histoire clinique mais non vus.

Il s'agit d'un patient de 37 ans sexe masculin premier garçon de la fratrie, sans emploi, vu en consultation neurogénétique pour trouble de la marche.

Le début de ses difficultés de marche et trouble du langage remonterait à l'âge de 13 ans, marqué par une incapacité de suivre la ligne en marchant, et aussi une difficulté à courir. En 2001 il a présenté un tremblement de la tête et le reste du corps en marchant devant lesquels il a fait une consultation en service de neurologie du CHU du Point G. Au cours des dernières années, il a présenté des troubles de la déglutition et récemment une faiblesse de l'hémicorps gauche qui a considérablement diminué sa marche. Son jeune frère âgé de 30 ans a commencé lui aussi à présenté des difficultés de la marche et une dysarthrie modérée à l'âge de 13 ans comme son grand frère.

A l'examen neurologique on ne notait pas de troubles cognitif, il était dysarthrique avec un discours bitonal, les mouvements oculaires sont lents, il avait une bradykinésie. Il avait un visage akinétique, on notait une dysmétrie à l'épreuve doigt-nez et l'épreuve talon-genoux. Il avait une dysdiadocokinésie et un tremblement de repos, les réflexes ostéotendineux étaient réduits, et les réflexes cutaneo-plantaires en flexion de façon bilatéraux. La marche était difficile avec des balances et la marche en tandem était impossible, il était rigide en marchant.

La présentation clinique pourrait faire évoquer plusieurs hypothèses dont les plus similaires sont:

- SCA2
- SCA12

Une TDM cérébrale avait retrouvé une atrophie cérébelleuse et olivo-pontique, la consultation ophtalmologique avait retrouvé une baisse d'acuité visuelle. Par

ailleurs la numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation, la glycémie, et le bilan rénal avaient été réalisés sans particularités.

**Tableau XII: Résultat de l'analyse génétique**

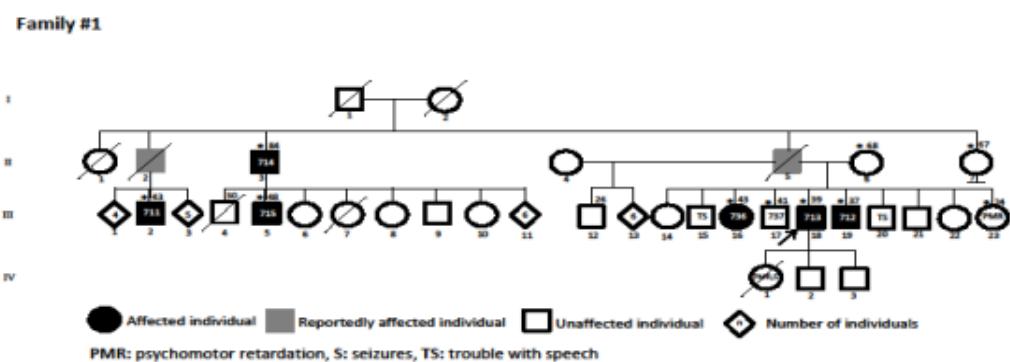
Résultat	Gène/Testé	Résultat technique	Type de mutation	Mode de transmission	Révélation Clinique
Positif	ATXN2	40 et 22 répétitions	Répétiton de l'expansion	Autosomique Dominant	Pathogène
SCA2 CAG Taille de répétitions: Normale ( $\leq 31$ ) Limite (32-35) Positive ( $\geq 36$ )					

Un traitement symptomatique à base avait été instauré d'amitriptyline en goutte (15 gouttes le soir), Piracetam 800mg un comprimé matin et soir.

**Suivi et évolution :** Il fut consulté le 15/07/2016 pour Insomnie, trouble de la déglutition motivant un refus de s'alimenter (par peur), douleur dorsale et membres inférieurs. L'examen clinique avait retrouvé une atrophie linguale avec trouble de la déglutition aux aliments solides, une altération de la marche avec un élargissement du polygone de sustentation.

## Observation 2

Il s'agit d'une famille monogame sans notion de consanguinité vu en consultation par l'équipe de neurogénétique le 03/20/2014 pour trouble de la marche d'installation et d'aggravation progressives et dysarthrie. C'est une famille d'ethnie soninké, (Figure 19).



**Figure 19: Arbre généalogique de la 1ère famille de l'étude.**

Les chiffres indiquant l'âge des sujets, l'astérix les sujets vus en consultation et la flèche le patient index. En gris les sujets probablement atteignent (par l'histoire).

Il n'y a pas de notion de consanguinité dans la famille, les antécédents familiaux ont révélé d'autres membres de la famille touchés.

Un patient de 39 ans, masculin, l'histoire de la maladie a trouvé un début qui remonterait à l'âge de 31 ans en 2006. Il a commencé à perdre l'équilibre et la démarche est devenue progressivement instable. Il a remarqué des troubles du langage à l'âge de 15 ans qui est resté stationnaire depuis. Il a été traité pour des

crises épileptiques généralisées en 1999 et en 2006 et n'a manifesté aucun épisode depuis ce moment, bien que les médicaments aient été arrêtés.

A l'examen clinique il était orienté dans le temps et dans l'espace, on notait un discours arrondis, un nystagmus bilatéral horizontal et légèrement vertical, avec un mouvement lent, on notait une dysmétrie à l'épreuve doigt nez. On constatait une adiadokokinésie, le Romberg était présent et aggravé avec les yeux fermés. A la marche il était ataxique, la marche en tandem était difficile sinon impossible, et les réflexes ostéotendineux étaient normaux.

L'ataxie Spinocérébelleuse de type 3 avait été retenue comme diagnostic, confirmé par le test génétique. Une tomodensitométrie retrouvait une atrophie cérébelleuse, le dosage de la vitamine B12 est revenu normal, les autres bilans sanguins sont revenus sans particularité.

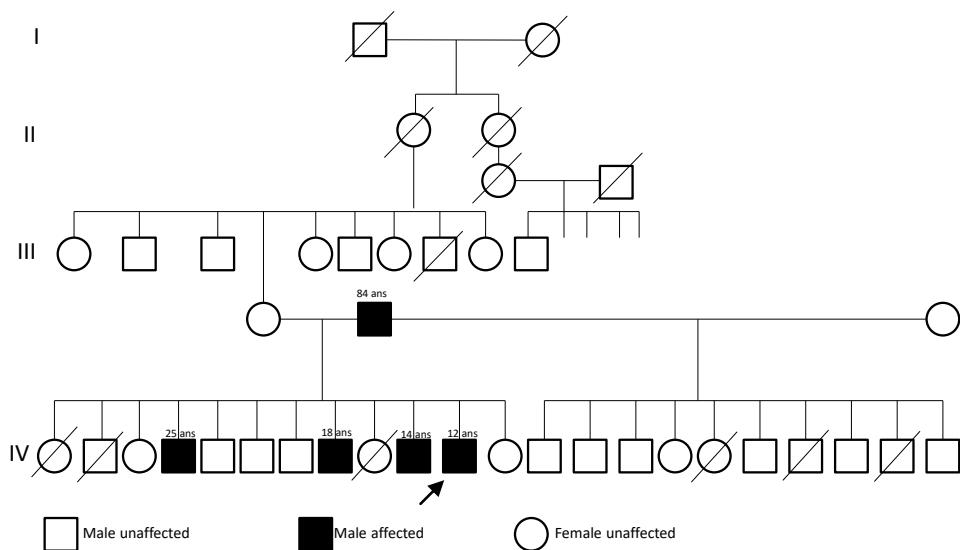
**Tableau XIII: Résultat de l'analyse génétique**

Résultat	Gène/Testé	Résultat technique	Type de mutation	Mode de transmission	Révélation Clinique
Positif	ATXN3	73 et 30 répétitions	Répétition de l'expansion	Autosomique Dominant	Pathogène
SCA3 CAG Taille de répétitions: Normale ( $\leq 40$ ) Limite (41-52) Positive ( $\geq 53$ )					

**Suivi évolution :** Le patient index a été vu pour contrôle de sa maladie le 20/05/2016 on notait une détérioration du tableau clinique, une marche avec chute fréquente, et une détérioration du langage. Il avait reçu le piracetam 800mg en raison de un comprimé deux fois par jour pour améliorer le tableau clinique.

### Observation 3 :

Il s'agit d'un patient de 12 ans de sexe masculin, élève coranique, issu d'un mariage polygame sans notion de consanguinité, onzième enfant d'une fratrie de 12 enfants, dont 4 garçons atteints (figure 20), vu en consultation par l'équipe de neurogénétique le 03/02/2014 pour trouble de la marche, c'est une famille d'ethnie Peulh.



**Figure 20: Arbre généalogique de la 16ème famille**

Les chiffres indiquant l'âge des sujets, la flèche le sujet index.

L'histoire de la maladie avait retrouvé un trouble de la marche à l'âge de 4 ans, associé à une dysarthrie d'apparition progressive avec une parole bitonale. Les parents constataient une aggravation des symptômes, et la marche est devenue de plus en plus difficile avec un soutien. Les parents ont constaté un trouble de la vision. Il n'avait pas d'antécédent particulier, on notait quatre cas similaires dans la famille.

A l'examen clinique on notait une amyotrophie généralisée, avec une oscillation à la position assise avec des spasmes palpébraux, il est dysarthrique. On notait un syndrome cérébelleux avec une baisse de l'acuité visuelle et auditive.

Les réflexes osteotendineux étaient vifs, et le tout faisait évoquer une ataxie spinocérébelleuse dominante de type 7.

Suivi évolution : Il a été vu le 15/12/2014 l'évolution fut marquée par une incapacité de marché et des hallucinations visuelle et auditive. Un avis psychiatrique a été sollicité devant les troubles du comportement des patients dans la famille face à l'annonce du résultat du test génétique. Une psychoéducation pour les membres de la famille après l'annonce des résultats du test génétique qui a entraîné une réaction au vécu de la maladie. En somme on notait des éléments dépressifs probablement en réaction au vécu de la maladie. Une psychoéducation fut proposée chaque 3 mois pour les membres de la famille. Le diagnostic d'ataxie spinocérébelleuse de type 7 a été confirmé par le test génétique

**Tableau XIV: Le résultat de l'analyse génétique**

Résultat	Gène/Testé	Résultat technique	Type de mutation	Mode de transmission	Révélation Clinique
Patient index Positif	ATXN7	80 et 11 répétitions	Répétiton de l'expansion	Autosomique Dominant	Pathogène
Père du patient index Positif	ATXN7	42 et 10 répétitions	Répétiton de l'expansion	Autosomique Dominant	Pathogène
SCA7 CAG Taille de répétitions: Normale ( $\leq 18$ ) Limite (19-36) Positive ( $\geq 37$ )					

## 6. Commentaires et discussion

Il s’agissait d’une étude descriptive dont la partie clinique s’est déroulée au service de Neurologie du CHU du Point et la partie génétique au Laboratoire de Neurosciences à la FMOS et les laboratoires partenaires du NIH aux Etats Unis et University College London, Londres (Royaume-Uni) de Février 2016 à Juillet 2017. L’objectif de cette étude été de caractériser les familles avec le phénotype de SCAs et identifier le désordre génétique sous-jacent. Au cours de cette période nous avons enrôlé 31 familles (55 patients), soit 21,83% des pathologies neurologiques héréditaires vues au cours de nos consultations neurogénétiques, présentant le phénotype de SCA.

Le test génétique réalisé avait retrouvé une mutation dans 16 familles. Seulement trois sous-types ont été diagnostiqués: SCA2 (sept familles), SCA3 (quatre familles) et SCA7 (cinq familles). Le test de polyglutaminopathies surtout et de certains gènes causant des SCAs dominants est revenu négatif pour cinq familles, suggérant une probable hétérogénéité génétique de la population malienne.

L’ataxie Spino-cérébelleuse de type 2 (SCA2) était la plus fréquente dans notre étude, soit 43,75% des cas. Ces résultats sont comparables à ceux de (Traoré et al au Mali) qui avaient retrouvé 40%. En Afrique du Sud, dans une cohorte de 54 familles, la SCA2 occupait la troisième position avec une fréquence de 13%. Ailleurs en Afrique, des cas singleton ont été rapportés en Gambie (Nyan O et al 2015) et au Rwanda (Mutesa L et al 2015). Malgré que notre échantillon soit moins important, il est possible que la SCA2 soit réellement la plus fréquente en Afrique de l’Ouest. A noter que deux de nos familles sont d’origine Guinéenne et Mauritanienne.

L’ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7) relativement fréquente en Afrique du Sud, 22% environ (Bryer A et al 2003), est rare dans le monde entier, entre 3-5% (Neuromuscular Disease Center Washington). La fréquence de ce sous-type est plus élevée dans notre étude, soit 31,25% des cas. Dans l’étude Bryer A et al, les mutations de SCA7 n’ont été trouvées que dans des populations d’origine ethnique noire. Cependant, cette forme est la plus fréquente en Suède et en Finlande (Yin-guang Wang et al., Chine en 2009). En plus, des études menées dans différentes populations ont suggéré une origine diverse de la mutation avec des fondateurs régionaux pour chaque population (Stevanin G, 1999). Ainsi, une étude a retrouvé un haplotype commun pour des familles zambiéennes et sud-africaines qui sont géographiquement proches (Smith DC, 2015).

La SCA de type 3 (SCA3) est le type le plus fréquent dans le monde, entre 20 et 50% et jusqu’à 80% au Brésil (Neuromuscular Disease Center Washington). Ceci pourrait s’expliquer par le phénomène fondateur, le SCA3 ayant été décrit dans les populations d’origine portugaise qui se trouvent avoir beaucoup immigré dans ce pays. Mais les études ont rapporté que le type 3 est rare en Afrique. En Afrique du Sud, (Bryer A et al en 2003) avaient trouvé une fréquence de 3,7% qui est en dessous de celle retrouvée dans notre étude, soit 25% des cas. A côté, des cas isolés ont été rapportés dans le continent. Ainsi, au Nigeria, (Ogun et al 2015) ont rapporté une famille avec trois individus de la même fratrie atteints de SCA3 (Ogun SA et al., 2015). Une analyse du haplotype a montré que cette famille porte le haplotype Joseph qui aussi le plus commun dans les familles non portugaises. Cependant, d’autres études ont trouvé que les africains et les caucasiens ne partagent pas le même haplotype (Subramony SH, 2002). D’où la nécessité de mener des études cohortes plus large incluant des patients de plusieurs populations afin de retracer l’origine de cette mutation.

Les allèles anormaux chez les patients de notre étude ont montré des répétitions CAG qui variaient entre 39 et 43 chez les patients atteints de SCA2. Les répétitions CAG élargies des patients avec SCA7 variaient de 40 à 80, et SCA3 avait 73 extensions de répétition de triplets CAG.

Les sujets de notre étude étaient âgés de 8 à 84 ans et la tranche d'âge 20-40 ans était la plus représentée avec une fréquence de 40% avec un âge moyen de 34,57 ans. Cette moyenne concorde avec celle rapportée dans la littérature pour les types de SCA qui est dans la troisième décennie. Le sexe masculin était prédominant dans notre étude soit 67,27% avec un rapport de masculinité égal à 2,05. Aucune prédominance masculine n'a été rapportée dans la littérature, la maladie étant autosomique, non liée au chromosome sexuel. Cependant, l'instabilité intergénérationnelle des répétitions de CAG a été plus notée chez l'homme qui transmet l'allèle muté dans 73% de fois (David G et al 1996).

Au moins 8 groupes ethniques ont été répertoriés au cours de notre étude et les Soninkés ont été les plus représentés avec une fréquence de 32,26% suivis des Peulh avec une fréquence de 25,81% de nos cas. Ceci expliquerait que les régions de Kayes et de Koulikoro soient les plus représentées avec respectivement 41,94% et 19,35%. Cette représentation ethnique ne reflète pas la distribution ethnique de la population malienne. Ce qui pourrait suggérer un effet fondateur des mutations de ces maladies.

Une large variabilité inter et intrafamiliale a été retrouvée dans notre étude. Aussi, le phénomène d'anticipation a aussi été noté surtout dans le sous-type 7 et la transmission paternelle, beaucoup incriminée dans ce cas, a été en cause. Ainsi, dans une famille, le patient index a présenté la maladie aux environs de 8 ans alors que son père ne signalait pas de symptômes après 80 ans et l'analyse génétique a retrouvé une expansion de 80 CAG chez l'enfant alors que le père était à 42. Cette notion d'anticipation a été retrouvée dans tous les autres sous-types bien des variabilités ont été retrouvées dans les familles.

Les traits communs retrouvés dans la littérature sont la marche ataxique, la dysarthrie et les mouvements oculaires saccadiques. Le trouble de la marche était le motif de consultation le plus retrouvé soit 100% chez nos patients ce qui est conforme aux données de la littérature.

Une dysarthrie avait été retrouvé chez 100% de nos patient ce qui est conforme aux données de la littérature. L'ataxie cérébelleuse était le signe prédominant retrouvée chez 100% des patients. Ce résultat concorde avec celui de (TRAORE et al 2011) au Mali1 et celui de (Bryer A et al 2003) en Afrique du Sud, (Neuromuscular Disease Center Washington). Le tremblement avait été objectivé chez seize de nos patients soit une fréquence de 29,09% cela confirme les données de la littérature et celui de (Bryer A et al 2003) qui avaient trouvé 31,3%. La détérioration mentale était retrouvée chez sept de nos patients soit une fréquence de 12,72% ce résultat est similaire aux données de (Bryer et al 2003) qui avaient trouvé 20,8% ce qui pourrait être expliqué par la taille de notre échantillon.

Un syndrome pyramidal a été retrouvé chez 54,54% de nos patients notre résultat était largement inférieur à celui de (Bryer A et al 2003) en Afrique du Sud qui avaient retrouvé 79,2% ce qui pourrait être expliqué par la taille de notre échantillon. Le syndrome extrapyramidal était retrouvé chez 10,90% de nos patients notre résultat est comparable à celui de (Yin-guang Wang et al 2009) Chine en 2009 16,6%. La neuropathie périphérique était retrouvée chez 20% de nos patients cela concorde avec les données rapportées dans la littérature.

La consultation ophtalmologique avait retrouvé une baisse d'acuité visuel chez 37,73%, une rétinite pigmentaire chez 10,90% une dégénérescence maculaire chez 5,45%, une choroïdose myopique, et une cataracte blanche et un glaucome étaient retrouvés à part égale avec une fréquence de 1,81%. Bien certains de ces signes ne soient pas spécifiques de certains de ces sous-types de SCA, la rétinite

pigmentaire est pathognomonique de la SCA7 (Harding 1982) et elle a été retrouvée chez tous nos patients atteints de ce type.

La tomodensitométrie avait été réalisée chez 34 de nos patients soit une fréquence de 61,82%, et avait retrouvée respectivement une atrophie cérébelleuse chez 56,36% de nos patients, une atrophie cérébelleuse et pontique 3,64%, et une atrophie cérébelleuse et olivo-pontique chez 1,81% de nos patients. L'imagerie par résonnance magnétique avait été réalisée chez 5,45% de nos patients ayant retrouvé une atrophie cérébelleuse chez 5,45%. Notre résultat concorde avec les données de la littérature, l'imagerie cérébrale montre une atrophie des hémisphères cérébelleux et une atrophie vermienne souvent associée à une atrophie olivopontique ou pontique (Vikram G et al, 2013, Mathieu Anheim et al,).

En raison du nombre limité de patients étudiés, nous n'avons pas pu déterminer la corrélation entre les répétitions CAG élargies et les symptômes cliniques et la gravité de la maladie.

## 7. Conclusion et perspectives

Les ataxies spinocérébelleuses (SpinoCerebellarAtaxias [SCA]) sont un groupe de maladies neurologiques évolutives rares, cliniquement et génétiquement très hétérogènes. C'est une pathologie non curable et handicapante nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. La diversité génétique des SCA ne cesse de croître, ce qui rend le diagnostic génétique de plus en plus difficile.

Le Service de Neurologie du CHU du Point "G" a servi de cadre d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive, sur l'aspect clinique, génétique et paraclinique des SCAs. Au terme de cette étude nous avons enrôlé 31 familles dont 55 patients avec le phénotype de SCA faisant de cette pathologie la plus fréquente des maladies neurodégénératives dans notre cohorte. Durant notre étude nous avons trouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,05 et nos patients étaient âgés de 8 à 84 ans. La SCA2 a été la plus représentée avec une fréquence de 43,75%, cette étude nous a permis de constater que les ataxies spinocérébelleuses dominantes ont tendance à se localiser dans une région spécifique du pays, mais aussi deux familles en provenance de deux pays limitrophe. Au cours de notre étude des gènes candidats ont été test négatif pour plusieurs de nos familles. Comme perspectives génétiques l'étude des haplotypes incluant plusieurs populations, et en collaboration avec des équipes occidentales pour traquer l'origine des mutations seront menées mais ne faisant pas partie de cette étude.

## **8. Recommandations**

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

### **Au Ministère de l'Enseignement Supérieur :**

- 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 la biologie moléculaire.
- Utiliser les médias pour véhiculer l'information sur les maladies génétiques les risques pour les autres membres de la famille (sketchs, radios entre autres).
- Mettre en place des unités d'accompagnement et prise en charge des patients avec des maladies chroniques et handicapantes.

### **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 tous les cas de trouble progressif de la marche.
- Sensibiliser la population face à ces malades pour réduire la stigmatisation sociale autour des malades ainsi que leurs familles.

## Références

1. Schmidt T et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol 2004; 3(5):291-304.
2. Ataxies dominantes Marelli, Revue Neurologique 2011
3. M Traoré, Clinical and Genetic Analysis of Spinocerebellar Ataxia in Mali, 2011: EJON-10-0853
4. L. Ruano et al The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies: Neuroepidemiology 2014;42:174–1831
5. Nyan O et al Spinocerebellar ataxia type 2 in The Gambia: A case report: Journal of the Neurological Sciences 349 (2015) 269–271
6. Soong BW, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol 2007;20(4):438-46.
7. Verbee k DS, van de Warrenburg BP. Genetics of the dominant ataxias. Semin Neurol 2011;31(5):461-9.
8. Shamsideen Abayomi Ogun: Machado–Joseph disease in a Nigerian family:mutational origin and review of the literature: European Journal of Human Genetics (2015) 23, 271–273
9. Alan Bryer et al The hereditary adult-onset ataxias in South Africa Journal of the Neurological Sciences 216 (2003) 47– 54
- 10.D. Hasboun - D. Dormont Morphologie – RadioAnatomie Moelle Spinale Neurologie Psychiatrie Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. 2006 – 2007
- 11.León Mutesa: Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2): Clinical Features and Genetic Analysis, 5 octobre 2015 : Journal of Tropical Pediatrics Vol. 54, No, 350, 351, 352.
- 12.Sandra Martins: Asian Origin for the Worldwide-Spread Mutational Event in Machado-Joseph Disease, Arch Neurol. 2007;64(10):1502-1508

13. Yin-guang Wang: Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic: Journal of the Neurological Sciences 285 (2009) 121–124
14. Chattopadhyay B: Variation of CAG repeats and two intragenic polymorphisms at SCA3 locus among Machado–Joseph disease/SCA3 patients and diverse normal populations from eastern India, Acta Neurol Scand 2003; 108: 407–414 DOI: 10.1046/j.1600-0404.2003.00167
15. C. Thauvin-Robinet et al Spinocerebellar ataxias 234 | La Lettre du Neurologue • Vol. XVII - no 8 -octobre 2013
16. Clin Genet: Origin of the SCA7 gene mutation in South Africa: implications for molecular diagnostics 2006
17. Mathieu Anheim et al, les ataxies cérébelleuse autosomiques récessives, Neuroloie.com, vol. 2, n°2, février 2010, p. 1-5
18. Pr G Outrequin et al Anatomie-humaine.com/cervelet
19. Brody JR, Calhoun ES, Gallmeier E, Creavalle TD, Kern SE (2004). Ultra-fast high-resolution agarose electrophoresis of DNA and RNA using low-molarity conductive media. Biotechniques. 37:598-602
20. Launce G. Gouw, Analysis of the dynamic mutation in the SCA7 gene shows marked parental effects on CAG repeat transmission: Human Molecular Genetics, 1998, Vol. 7, No. 3, 525–532
21. Résumés de la conférence Internationale sur les Dégénérescences Spinocérébelleuses Organisée par Le Réseau des formes héréditaires de paraplégies spastiques et d'ATAXies cérébelleuses (SPATAx) Le groupe d'étude des Ataxies (ASG) le consortium européen de l'ataxie de Friedreich pour les études translationnelle (EFACTS) SPATAx.
22. Ataxie cérébelleuse P\_Charle Département de Génétique Hôpital de la Salpêtrière, Paris, 2014 Bibliographie
23. Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. Brain 2006;129(Pt 6):1357-70.

24. Matilla-Duenas A, Sanchez I, Corral-Juan M, Davalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and Molecular Pathways Triggering Neurodegeneration in the Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum* 2009.
25. Zoghbi HY. Spinocerebellar Ataxias. *Neurobiology of Disease* 2000;7(5):523-527.
26. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3(5):291-304.
27. Klockgether T. The clinical diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008.
28. Orr HT, Chung MY, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;4(3):221-6.
29. Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al. Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996;14(3):285-91.
30. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8(3):221-8.
31. Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, et al. Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5. *Nat Genet* 2006;38(2):184-90.
32. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1Avoltage dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997;15(1):62-9.
33. David G, Abbas N, Stevanin G, et al. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997;17(1):65-70.
34. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999;21(4):379-84.

- 35.Matsuura T, Yamagata T, Burgess DL, et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 2000;26(2):191-4.
- 36.Houlden H, Johnson J, Gardner-Thorpe C, et al. Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. *Nat Genet* 2007;39(12):1434-6.
- 37.Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG, et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999;23(4):391-2.
- 38.Waters MF, Minassian NA, Stevanin G, et al. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nat Genet* 2006;38(4):447-51.
- 39.Chen DH, Brkanac Z, Verlinde CL, et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):839-49.
- 40.Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10(14):1441-8.
- 41.Maltecca F, Magnoni R, Cerri F, Cox GA, Quattrini A, Casari G. Haploinsufficiency of AFG3L2, the gene responsible for spinocerebellar ataxia type
- 42.Causes mitochondria-mediated Purkinje cell dark degeneration. *J Neurosci* 2009;29(29):9244-54.
- 43.Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, et al. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. *Nat Genet* 2010.
- 45.Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6(1):9-13.

- 46.Margolis RL. Dominant spinocerebellar ataxias: a molecular approach to classification, diagnosis, pathogenesis and the future. *Expert Rev Mol Diagn* 2003;3(6):715-32.
- 47.Bauer PO, Nukina N. The pathogenic mechanisms of polyglutamine diseases and current therapeutic strategies. *J Neurochem* 2009;110(6):1737-65.
- 48.Chai Y, Berke SS, Cohen RE, Paulson HL. Poly-ubiquitin binding by the polyglutamine disease protein ataxin-3 links its normal function to protein surveillance pathways. *J Biol Chem* 2004;279(5):3605-11.
- 49.Park Y, Hwang YP, Lee JS, Seo SH, Yoon SK, Yoon JB. Proteasomal ATPase-associated factor 1 negatively regulates proteasome activity by interacting with proteasomal ATPases. *Mol Cell Biol* 2005;25(9):3842-53.
- 50.Lin X, Antalffy B, Kang D, Orr HT, Zoghbi HY. Polyglutamine expansion down-regulates specific neuronal genes before pathologic changes in SCA1. *Nat Neurosci* 2000;3(2):157-63.
- 51.Lipinski MM, Yuan J. Mechanisms of cell death in polyglutamine expansion diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(1):85-90.
- 52.Chou AH, Yeh TH, Kuo YL, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-3 activates mitochondrial apoptotic pathway by upregulating Bax and downregulating Bcl-xL. *Neurobiol Dis* 2006;21(2):333-45.
- 53.Bernard G, Shevell MI. Channelopathies: a review. *Pediatr Neurol* 2008;38(2):73-85.
- 54.O'Hearn E, Holmes SE, Calvert PC, Ross CA, Margolis RL. SCA-12:Tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion. *Neurology* 2001;56(3):299-303.
- 55.Dick KA, Margolis JM, Day JW, Ranum LP. Dominant non-coding repeat expansions in human disease. *Genome Dyn* 2006;1:67-83.

- 56.Honti V, Vecsei L. Genetic and molecular aspects of spinocerebellar ataxias. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1(2):125-33.
- 57.Brouwer JR, Willemsen R, Oostra BA. Microsatellite repeat instability and neurological disease. *Bioessays* 2009;31(1):71-83.
- 58.Holmes SE, Hearn EO, Ross CA, Margolis RL. SCA12: an unusual mutation leads to an unusual spinocerebellar ataxia. *Brain Res Bull* 2001;56(3 4):397-403.
59. Holleran EA, Ligon LA, Tokito M, Stankewich MC, Morrow JS, Holzbaur EL. beta III spectrin binds to the Arp1 subunit of dynactin. *J Biol Chem* 2001;276(39):36598-605.
- 60.Asai H, Hirano M, Shimada K, et al. Protein kinase C gamma, a protein causative for dominant ataxia, negatively regulates nuclear import of recessiveataxia-related aprataxin. *Hum Mol Genet* 2009;18(19):3533-43.
- 61.Sato S, Cerny RL, Buescher JL, Ikezu T. Tau-tubulin kinase 1 (TTBK1), a neuron-specific tau kinase candidate, is involved in tau phosphorylation and aggregation. *J Neurochem* 2006;98(5):1573-84.
- 62.van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia [corrected]. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):191-9.
- 63.Misceo D, Fannemel M, Baroy T, et al. SCA27 caused by a chromosome translocation: further delineation of the phenotype. *Neurogenetics* 2009.
- 64.Hara K, Shiga A, Nozaki H, et al. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families. *Neurology* 2008;71(8):547-51.
- 65.Alan Bryera et al The hereditary adult-onset ataxias in South Africa, *Journal of the Neurological Sciences* 216 (2003) 47– 54.
- 66.Jonasson J, Juvonen V, Sistonen P, et al. Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 918–922.

- 67.Yin-guang Wang et al, Six cases of SCA3/MJD patients that mimic hereditary spastic paraplegia in clinic, Journal of the Neurological Sciences 285 (2009) 121–124
- 68.Pedro Braga-Neto et al Current concepts in the treatment of hereditary ataxias Arq Neuropsiquiatr 2016;74(3)244-252
- 69.David, G., Abbas, N., Stevanin, G., Durr, A., Yvert, G., Cancel, G., Weber, C., Imbert, G., Saudou, F., Antoniou, E., Drabkin, H., Gemmill, R., Giunti, P., Benomar, A., Wood, N., Ruberg, M., Agid, Y., Mandel, J.-L., Brice, A. Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. Nature Genet. 17: 65-70, 1997. [PubMed: 9288099, related citations] [Full Text]
- 70.David, G., Giunti, P., Abbas, N., Coullin, P., Stevanin, G., Horta, W., Gemmill, R., Weissenbach, J., Wood, N., Cunha, S., Drabkin, H., Harding, A. E., Agid, Y., Brice, A. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. Am. J. Hum. Genet. 59: 1328-1336, 1996. [PubMed: 8940279, related citations]
- 71.Ogun S, et al. Machado–Joseph disease in a Nigerian family: mutational origin and review of the literature, European Journal of Human Genetics (2015) 23, 271–273
- 72.Stevanin G, Giunti P, Belal GD et al. Multiple origins of the spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) mutation revealed by linkage disequilibrium studies with closely flanking markers, including an intragenic polymorphism (G3145TG/A3145TG). Eur J Hum Genet 1999; 7: 889–896.
- 73.Danielle C. Smith et al. Evidence for a common founder effect amongst South African and Zambian individuals with Spinocerebellar ataxia type 7

74. Subramony SH, Hernandez D, Adam A et al: Ethnic differences in the expression of neurodegenerative disease: Machado–Joseph disease in Africans and Caucasians. *Mov Disord* 2002; 17: 1068–1071.
75. [Neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html](http://Neuromuscular.wustl.edu/ataxia/domatax.html)
76. Vikram G. Shakkottai, M.D. et al, Autosomal Dominant Spinocerebellar Ataxia *Neurol Clin.* 2013 November ; 31(4):  
doi:10.1016/j.ncl.2013.04.006.

## Annexes

### Annexe1:

#### Procédure de l'extraction d'ADN

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

##### 1<sup>ère</sup> étape:

**Objectifs:** 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 10fois environ enfin d'obtention 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<sup>ème</sup> étape:

**Objectifs:** de lyser les leucocytes contenant l'ADN.

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

##### 3<sup>ème</sup> étape:

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

On ajoute 3.3 3 ml de protein precipitation 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<sup>ème</sup> étape:**

**Objectif:** c'est de précipiter L'ADN (rassembler l'ADN)

La mise en tube de 10ml de propranol-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 de propranol, puis remué 50fois 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 pellèle d'ADN à sécher pendant 5min.

**5<sup>ème</sup> étape:**

**Objectif:** 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<sup>ème</sup> étapes :**

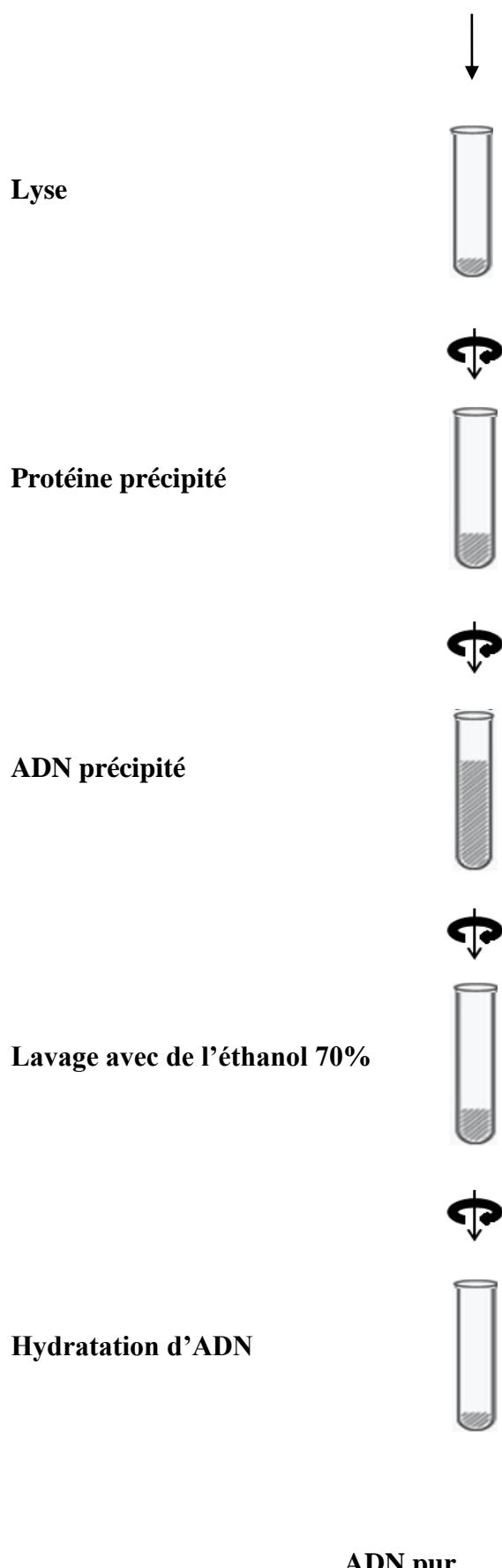
**Objectif:** réhydratation d'ADN

Après le séchage, on ajoute 500ul de DNA hydration 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 dans climat de -80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

**Schéma d'extraire 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

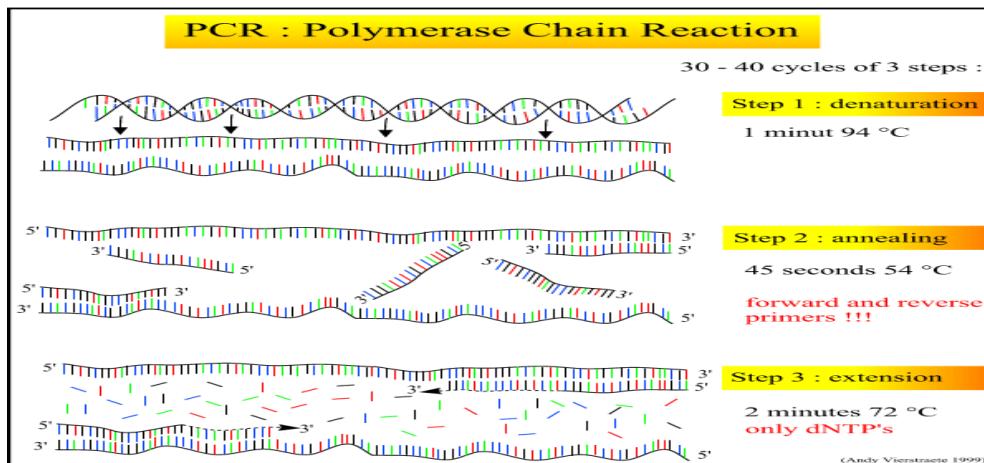
- ADN à amplifier
- Amorces: pour initier la synthèse d'ADN, le choix des amorces se font selon les critères ci-dessous cités :
  - 19-24pb
  - Un en avant (5')
  - Un en inverse (3')
  - C ou G aux bouts
  - 50% AT, si possible
- dNTPs (désoxynucléoside triphosphates)
- Polymérase (enzyme): assemble le nouveau brin d'ADN
- Solution tampon: qui permet à la réaction de se tenir
- Eau

**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

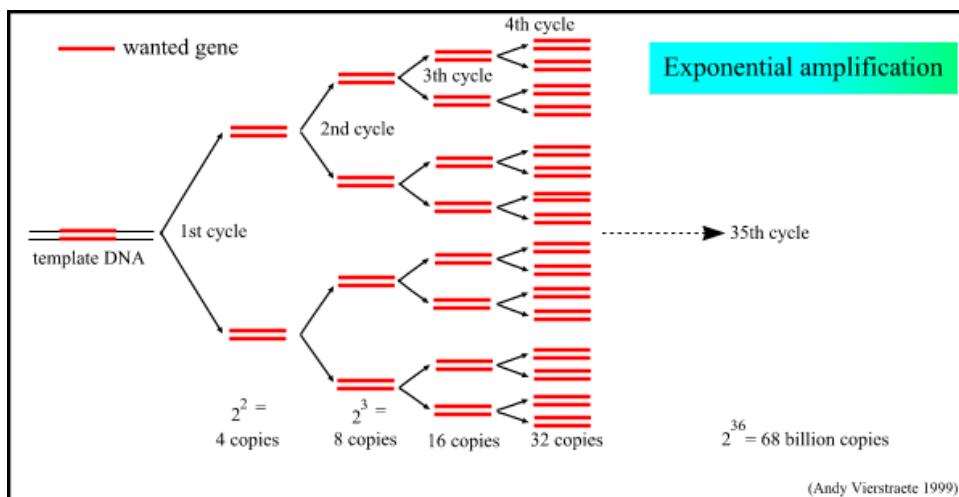


Figure 21: résultat de la PCR de deux copies à 32 cop

Annexes 3:

**Clinical and genetic studies of hereditary neurological disorders in Mali**

**A.Social demographic information:**

Date

/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

ID: /\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

Sticker

/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

Last name

Date of birth (dd/mm/yyyy)

Age: (years)

Contacts:

Adresse:

Gender: 1=Male 0=Female

Weight (Kg) Height (cm) B

ture (mm Hg): R L

Village of origin:

Village/City of current residency:

Ethnic group\*: 1=Bamanan 2=Fulani 3=Shonrai 4=Soninke 5=Manika 6=Kassonka  
7=Bozo 8=Dogon 9=Senoufo 10=Dafing 11=Mianka 12=Others

If other Specify

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

---

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=Iliterate 1= Primary 2=Secondary 3=Higher 4=other

Occupation: 1=Unemployed 2=Official 3=Housewife 4=Traders 5=OccupationWorker

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 disease onset

### B. Medical information:

Main complain

First symptoms

Age at onset (year)

Duration of disease (year)

**C. 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?\_\_\_\_\_

**D. 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)\_\_\_\_\_

## **Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes**

---

- 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 in 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 usedto 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\_\_\_\_\_

### **E. Clinical examination**

#### **Head and neck:**

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

---

Consciousness: 0=Normal 1=Abnormal

Orientation: 0=Normal 1=Abnormal

If abnormal specify: 2=time 3=place 4=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 Ho  of voice: 0=Absent 1=Present

Visual loss: 0=Absent 1=Present

Hearing loss: 0=Absent

1=Present

Tongue atrophy : 0=Absent 1=Present Tongu  ulations : 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 Se =Normal 2=Abnormal

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

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/Fascicul[ ] 0=Absent 1=Present

Tonus: 1=Normal 2=Hypotonic 3=Hypertonic [ ] If hypertonic specify 1=Plastic 2=No

Dysmetria: 0=Absent 1=Present If present two boxes closed? 0=No 1=Yes

Adiadochokinesis: 0=Absent 1=Present/Reflex [ ] normal 2=Brisk 3=Reduced/abs

Idiomotor reflexes: 1=Normal 2=Reduced/Absent [ ] deformities: 0=Absent 1=Present

If Skeletal deformities present specify

### Trunk:

Atrophy: 0=Absent 1=Present [ ] present specify

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 [ ] 1=Distal 2=Proximal

Atrophy: 0=Absent 1=Present If present specify [ ] 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/Fascicul[ ] 0=Absent 1=Present

Tonus: 1=Normal 2=Hypotonic 3=Hypertonic Dy[ ] 0=Absent 1=Present

Reflexes: 1=Normal 2=Brisk 3=Reduced/Absent Plantar stimulation: 1=In flexion 2=Indifferent 3=Extension

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

Idomotor reflexes: 1=Normal 2=Reduced 3=Absent

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 Gov [ ] 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+Maculopathy 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

EEG

NCS

### F. Blood checkup:

A. TAMEGA

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

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

CK levels: 0= Normal 1= High Aldolase: 0= No  = High

LDH: 0= Normal 1= High      usTSH: 0= Normal  = low 2= High

FT4: 0= Normal 1= Low 2= High

Vitamin levels: B1: 0= Normal 1= low 2= High B6: 0=  al 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= No  = High

Creatinine: 0= Normal 1= High      CRP: 0=  e 1= Positive

Myoglobinuria: 0= Absent 1= Present

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

In positive specify: 1= 1 2= 2

Lyme disease: 0= Negative 1= Positive

### G.Radiologic evaluation:

Brain MRI

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

---

Brain CT-scan

Spinal CT-scan

Chest X-rays

Spinal X-rays

Long bones X-rays

Joint X-rays

### H. 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

Lumbar puncture: 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

### I. Genetic analysis:

## Etudes clinique, paraclinique et génétique des ataxies spinocérébelleuses dominantes

---

Linkage analysis: 1=Yes 0=No If yes, region of interest

LOD score:

### K.Gene testing results:

Gene name  of variantProtein translation

### Exome sequencing:

Gene name  protein translation

SNPs found:

### L.Data access and sample sharing:

Data sharing: 1=Yes 0=No Sample sharing  0=No

## **FICHE SIGNALTIQUE**

**Nom:** TAMEGA

**Prénom:** Abdoulaye

**Email:** atamega6@gmail.com

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

**Année universitaire:** 2016 - 2017

**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 dominante ou des cas sporadiques sans autre cause commune, référés ou vus en consultation dans le Service de Neurologie de l'hôpital de C.H.U Point G de Février 2016 à Juillet 2017. Elle s'était déroulée en deux phases: une première phase clinique et une seconde phase de biologie moléculaire.

Sur les 141 familles colligées en consultation neurogénétique pendant la période d'étude, 31 familles avec 55 patients, répondant aux critères d'inclusion étaient retenues, soit une prévalence de 21,83% environ.

L'âge moyen de début était de 30,64 ans, avec des extrêmes de 3 ans et 80 ans. Le sexe masculin était prédominant, soit 67,27% avec un sex ratio de 2,05. Les

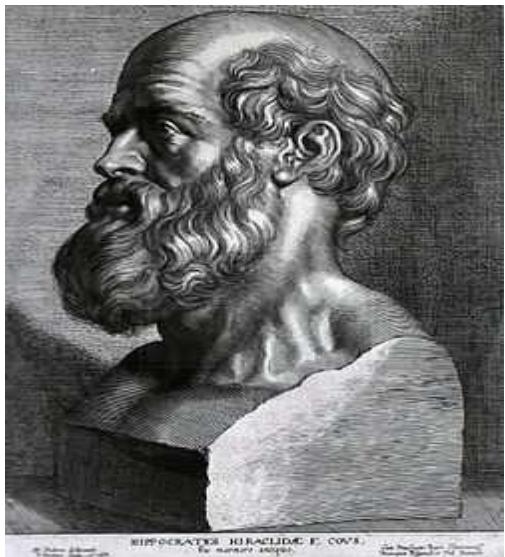
régions les plus représentées étaient Kayes avec 41,94% suivi de la région de Koulikoro avec 19,35% on note également deux familles en provenance de deux pays limitrophes. L'ethnie majoritairement retrouvée était les Soninkés avec 32,26% suivi des Peulh soit 25,81%.

Tous nos patients avaient consultés pour trouble de la marche soit 100%, la symptomatologie clinique était spécifiquement dominée par un syndrome cérébelleux (100%), un syndrome pyramidal soit 54,54%, un syndrome neurogène périphérique soit 20%, et un syndrome extrapyramidal soit 10,90%. La consultation ophtalmologique avait retrouvé une baisse d'acuité visuelle chez 37,73% de nos patients, une rétinite pigmentaire chez 10,90% des cas, et une dégénérescence maculaire chez 5,45% de nos patients. La TDM cérébrale avait retrouvé une atrophie cérébelleuse chez 59,90% de nos patients et une atrophie cérébelleuse et pontique chez 3,63% des cas, une atrophie cérébelleuse et olivo-pontique chez 1,81% de nos patients. L'IRM cérébrale fut réalisée chez 3 de nos patients, et avait retrouvé une atrophie cérébelleuse chez 5,45% des patients. Un séquençage du fragment d'ADN a été effectué chez le patient index par famille, avait identifié une expansion de la polyglutamine (CAG) chez tous nos patients testés. L'ataxie spinocérébelleuse de type 2 avec une fréquence de 43,75%, suivi de l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 soit 31,25% et l'ataxie spinocérébelleuse de type 3(Machado Joseph Disease ou MJD) en troisième position soit 25%, qui est la forme la plus fréquente rapportée dans le monde.Dans 15 familles le séquençage de l'exome est en cours, au cours de notre étude plusieurs familles ont été testées négatives pour les gènes candidats. Une étude de l'haplotype est en cours pour établir l'origine de certaines ataxies spinocérébelleuses dominantes.

Le traitement était symptomatique 54,54% de nos patients ont reçu le piracetam 800m, et 29,09% ont reçu le baclofene 10mgparmi nos patients 5,45% ont reçu le levo-dopa. Le suivi médical a concerné 25 de nos patients index ont été vu au

moins une fois après l'enrôlement, pour la réalisation des examens complémentaires, le rendez-vous de contre de 6 mois ou en cas de plaintes. Nous avons enregistré un cas de décès suite à un accident vasculaire cérébral ischémique.

**Mots clés:** Ataxie spinocérébelleuse dominante, atrophie cérébelleuse, âge de début, exome, haplotype, test génétique, traitement, évolution, 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'Etre 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 reçu 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!**