



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° : 151

# Les Ataxies Cérébelleuses Héréditaires : Expérience du service de neurologie au CHU Med VI Marrakech

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 / 07 / 2016

PAR

**M<sup>me</sup>. BOU\_IGHJDANE Fatiha**

Née Le 23 Aout 1989 à Rass elaine

**Médecin Interne au CHU Mohammed VI**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

## MOTS-CLÉS

Ataxie cérébelleuse -Autosomique récessive-Friedreich.

## JURY

Mr.	<b>N. KISSANI</b> Professeur de Neurologie	PRESIDENT
M <sup>me</sup> .	<b>N. LOUHAB</b> Professeur agrégée de Neurologie	RAPPORTEUR
M <sup>me</sup> .	<b>N.ADALI</b> Professeur agrégée de Neurologie	} JUGES
Mr.	<b>M. BOURROUS</b> Professeur agrégé de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





# *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





*LISTE DES  
PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr BadieAzzaman MEHADJI  
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr.EL FEZZAZI Redouane  
Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie

EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique



*DEDICACES*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*



*Je dédie cette  
thèse ...*

# *Au bon Dieu*

*Le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin,  
je vous dois ce que je suis devenue, louanges et remerciements, pour  
votre clémence et miséricorde.*

# *Au prophète MOHAMED*

*Paix et salut sur lui*

### ***A la mémoire de mon très cher père Elhassan***

*Aucun mot ne saura exprimer tout l'amour et le respect que je vous porte et toute la douleur que m'a causé votre perte, Cher père j'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement c'est grâce à tes efforts, à tes conseils et à ta surveillance ■ je vous dis simplement mon très cher père : mon monde ne sera plus jamais le même sans vous. Puisse votre âme reposer en paix. Qu'Allah, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde.*

### ***A Ma Chère mère Aicha***

*Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude.*

*Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante.*

*Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille...*

*Tu as toujours été pour moi la mère idéale, la lumière qui me guide dans les moments les plus obscurs. En témoignage des profonds liens qui nous unissent, veuillez chère mère trouvé à travers ce travail l'expression de mon grand amour, mon attachement et ma profonde reconnaissance. Puisse Allah te prêter longue vie et bonne santé afin que je puisse te garder à mes côtés le plus longtemps possible.*

### ***A Mon Mari Mohamed Hamza :***

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

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

***A Ma très chère petite princesse Diae :***

*C'est à toi mon adorable ange, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie . Je t'aime mon bébé et je te souhaite tous le bonheur du monde.*

***A mon adorable sœur Zahira et son mari Abdelatif :***

*Tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limite. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puisseions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Allah qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes voeux.*

***A mes chers frères :***

*Abderahim , sa femme Latifa et leur fils Mouad et Walid  
Omar , sa femme Fatima et leurs fils Mohamed et Amine  
Abdeltif , sa femme Bahija et sa fille Hiba*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments de respect et de reconnaissance  
Sincère que j'ai pour vous.*

*Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès...*

***A ma belle mère Naima et mon beau père Mohamed Yahya***

*Votre soutien, vos prières et votre générosité m'ont comblé et m'ont aidé à arriver là où je suis aujourd'hui, de ce fait je vous dédie à tous les deux ce travail et je vous dis merci avec tout mon respect et mon amour.*

*Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès ...*

***A mes belles sœurs : Maria, Soumia, Siham et leur petite famille respective***

*Je vous dédie ce travail pour vous remercier pour votre soutien et votre disponibilité, vous êtes toutes un exemple de réussite de respect et humanisme à mes yeux.*

***A la mémoire de mes grands-parents:***

*Puisse votre âme repose en paix, que dieu le tout puissant vous couvre de sa sainte miséricorde.*

***A mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines***

*Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.*

***A toute ma famille***

*Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect.*

***A mes très chères amies :***

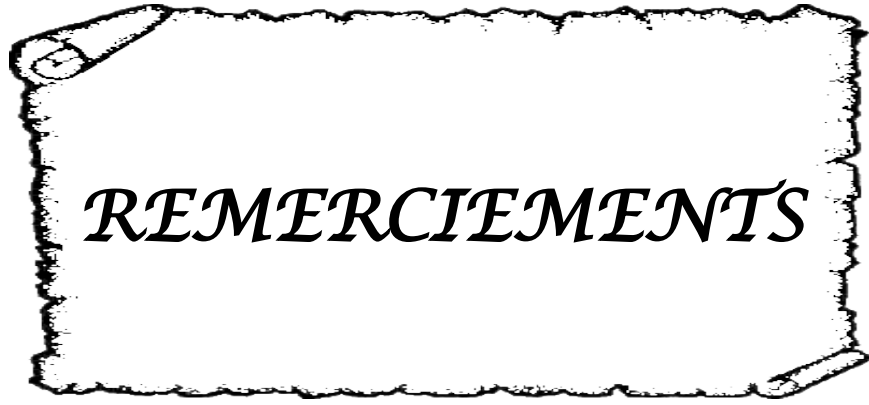
*Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans la vie. Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour*

***A mes collègues :***

*Votre amitié m'est très précieuse*

***A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.***

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



*REMERCIEMENTS*

*A*  
**NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE**  
**MONSIEUR LE PROFESSEUR N. KISSANI**  
*Chef de service de neurologie, CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement  
la présidence de mon jury de thèse.*

*Nous garderons de vous, l'image d'un maître généreux de son savoir, d'un  
médecin humaniste, d'un scientifique assoiffé de savoir.*

*Vous êtes une fierté pour notre faculté.*

*Veillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma très haute  
considération.*

*A*  
**NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE**  
**MADAME LA PROFESSEUR N. LOUHAB**  
*Professeuse agrégée au service de Neurologie*  
*Au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant  
de me confier ce travail.*

*Vous m'avez ébloui par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie,  
votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines.*

*Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de  
votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.*

*A*  
*NOTRE MAITRE ET JUGE :*  
*Professeur N. ADALI*  
*Professeur de Neurologie*  
*au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous avons été marqués par la Clarté et la Rigueur de votre enseignement.*  
*Nous sommes toujours impressionnés par vos qualités humaines et*  
*professionnelles. En acceptant de juger ce travail, vous nous*  
*offrez par là l'occasion de vous exprimer nos vifs remerciements, tout le respect*  
*et toute l'estime dont vous êtes digne*

*A*  
*NOTRE MAITRE ET JUGE :*  
*Professeur M. BOURROUS*  
*Professeur de Pédiatrie*  
*au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous*  
*avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.*  
*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.*

*A*  
*Tous les enseignants de la FMPM*  
*Avec ma reconnaissance et ma haute considération*

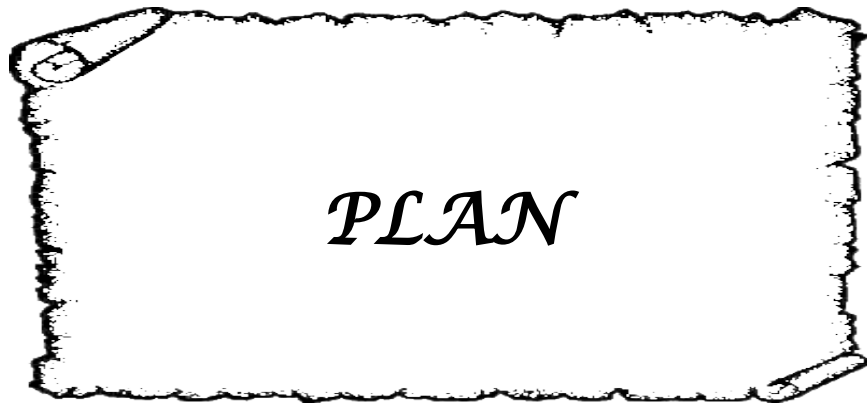
*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail*



*ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations :

<b>ABL</b>	: Abétalipoprotéinémie
<b>ACAD</b>	: Ataxie cérébelleuse autosomique dominante
<b>ACAR ou ARCA</b>	: Ataxie cérébelleuse autosomique récessive
<b>ACH</b>	: Ataxies cérébelleuses héréditaires
<b>ARSACS</b>	: Ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix–Saguenay
<b>AT</b>	: Ataxie télangiectasie
<b>AVED</b>	: Ataxie par déficit en vitamine E
<b>AFP</b>	: Alphafoetoprotéine
<b>Apo A</b>	: Apo lipoprotéine A
<b>Apo B</b>	: Apo lipoprotéine B
<b>CA</b>	: Corne antérieure
<b>Dg</b>	: Diagnostic
<b>ENMG</b>	: Electroneuromyographie
<b>FDRA</b>	: Ataxie de Friedreich
<b>GRP</b>	: Ganglion rachidien postérieur
<b>IgA</b>	: Immunoglobulines A
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>MS</b>	: Membre supérieur
<b>PNP</b>	: Polyneuropathie périphérique
<b>ROT</b>	: Réflexes ostéotendineux
<b>SCA</b>	: Ataxie spino cérébelleuse
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS &amp; MÉTHODES</b>	<b>3</b>
I. Cadre et type de l'étude	4
II. Population de l'étude	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
3. Recrutement des malades	4
III. Recueil des données	5
IV. Analyse des résultats	5
V. Ethique	5
<b>RÉSULTATS</b>	<b>6</b>
I. Profil épidémiologique des ataxies cérébelleuses héréditaires	7
1. Fréquence des patients	7
2. La répartition annuelle des patients	7
3. Répartition des patients selon le sexe	8
4. Répartition des malades selon l'âge	8
5. Age de début des symptômes	9
6. Répartition selon l'origine géographique	10
7. Niveau socio-économique	10
8. Délai de consultation	11
II. Profil clinique	11
1. Antécédents	11
2. Mode d'installation	12
3. Signes fonctionnels et examen clinique	12
III. Profil paraclinique	16
1. Bilan radiologique	16
2. Electroneuromyographie	18
3. Bilan biologique	19
4. Biologie moléculaire	20
5. Autre bilan	20
IV. Profil étiologique	22
V. Profil thérapeutique	25
VI. Profil évolutif	26
<b>DISCUSSION</b>	<b>27</b>
I. Données épidémiologiques	28
1. Fréquence	28
2. Sexe	29
3. Age	29
4. Age de début	30
II. Profil clinique	30
1. Antécédents	30

2. Données cliniques des ataxies cérébelleuses héréditaires .....	31
III. Les examens complémentaires.....	32
1. Bilan radiologique.....	32
2. Electroneuromyographie.....	34
IV. Les formes des ataxies cérébelleuses héréditaires .....	35
1. Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives.....	35
2. Maladie de Friedreich .....	36
3. Ataxie par déficit en vitamine.....	40
4. Ataxie télangiectasie .....	41
5. Abêtalipoprotéïnémie.....	44
6. Autres formes d'ataxies cérébelleuses héréditaires non diagnostiqués dans cette série .....	44
7. les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes .....	50
V. Traitement des ataxies cérébelleuses héréditaires .....	54
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>55</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>57</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>68</b>



*INTRODUCTION*

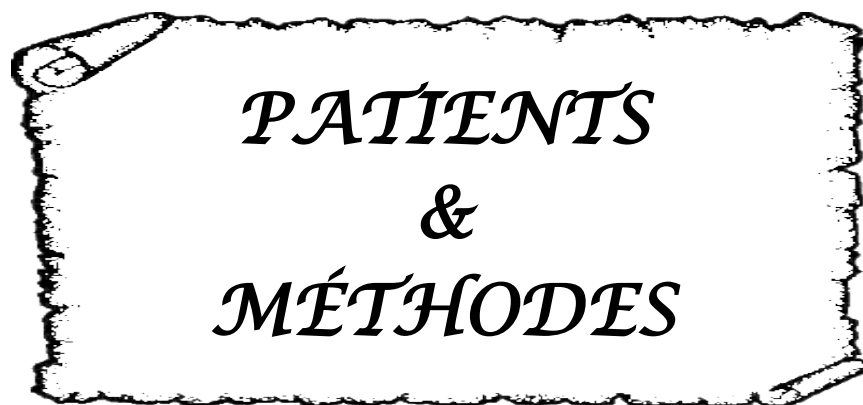
Les ataxies cérébelleuses héréditaires (ACH) forment un groupe très hétérogène et complexe de pathologies neurodégénératives affectant : le cervelet et ou le tractus spinocérébelleux, la moelle épinière et le système nerveux périphérique [1]. Le tableau clinique est le plus souvent dominé par une ataxie cérébelleuse éventuellement associé à d'autres symptômes neurologiques ou extraneurologiques, habituellement responsable d'un handicap majeur avant l'âge de 30 ans.

On distingue les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives, les ataxies autosomiques dominantes, les ataxies cérébelleuses liées à l'X et les cytopathies mitochondriales.

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives sont les plus fréquentes, dominées par la maladie de Friedreich mais plus de dix nouvelles formes ont été identifiées ces 15 dernières années comme l'ataxie avec déficit en vitamine E, Ataxie avec apraxie oculomotrice type 1 et 2 et l'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix Saguenay ( ARSACS). Ces entités sont caractérisées par une grande hétérogénéité génétique allélique et non allélique qui constitue un obstacle majeur au diagnostic étiologique [2].

Un nombre important d'études épidémiologiques a été réalisé au cours des dernières années, les plus importantes séries sont européennes et asiatiques [3]. Cependant il y a une grande incertitude concernant la distribution mondiale des ataxies cérébelleuses héréditaires ainsi que leur prévalence [3]. Au Maroc, peu d'études ont été menées.

Le but de ce travail est d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des ataxies cérébelleuses héréditaires au service de neurologie, au CHU Mohammed VI de Marrakech.



*PATIENTS*  
&  
*MÉTHODES*

## **I. Cadre et type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires colligés au service de neurologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 11 ans, s'étalant du mois de janvier 2004 au mois de décembre 2015.

## **II. Population de l'étude :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Dans cette étude, sont inclus, Les patients ayant un tableau clinique évocateur d'une ataxie cérébelleuse héréditaire et confirmé par les investigations paracliniques (IRM encéphalique, électroneuromyographie, bilan biologique et examen ophtalmologique).

### **2. Critères d'exclusion :**

Les patients, chez lesquels le diagnostic d'ataxie cérébelleuse n'était pas certain ainsi que les dossiers incomplets n'ont pas été inclus dans ce travail.

### **3. Recrutement des malades:**

Les patients inclus dans l'étude ont été référés par la consultation de neurologie, ou par le bais de transfert à partir des autres services du CHU et des hôpitaux périphériques vers le CHU de Marrakech.

### **III. Recueil des données :**

Une fiche d'exploitation a été établie, précisant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires (Annexe I).

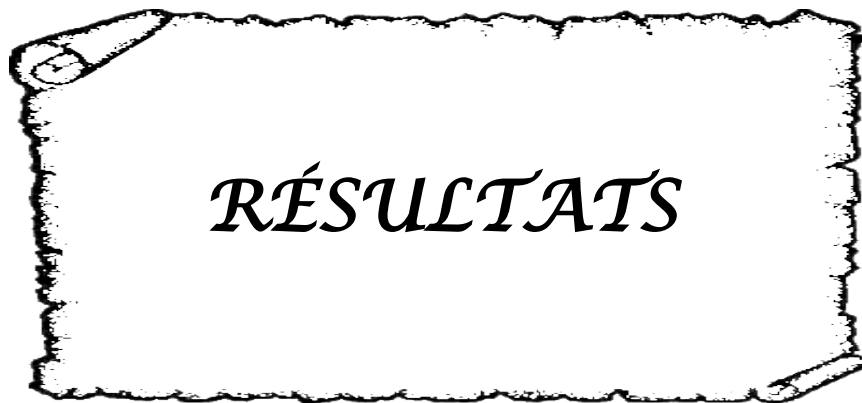
### **IV. Analyse des résultats :**

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies sur le logiciel SPSS20.0 et EXCEL. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutives des patients.

Nous avons calculé les moyennes, le minimum, le maximum pour les variables quantitatives et le pourcentage pour les variables qualitatives.

### **V. Ethique :**

Des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telle que le respect de l'anonymat et le non divulgation du secret médical.



***RÉSULTATS***

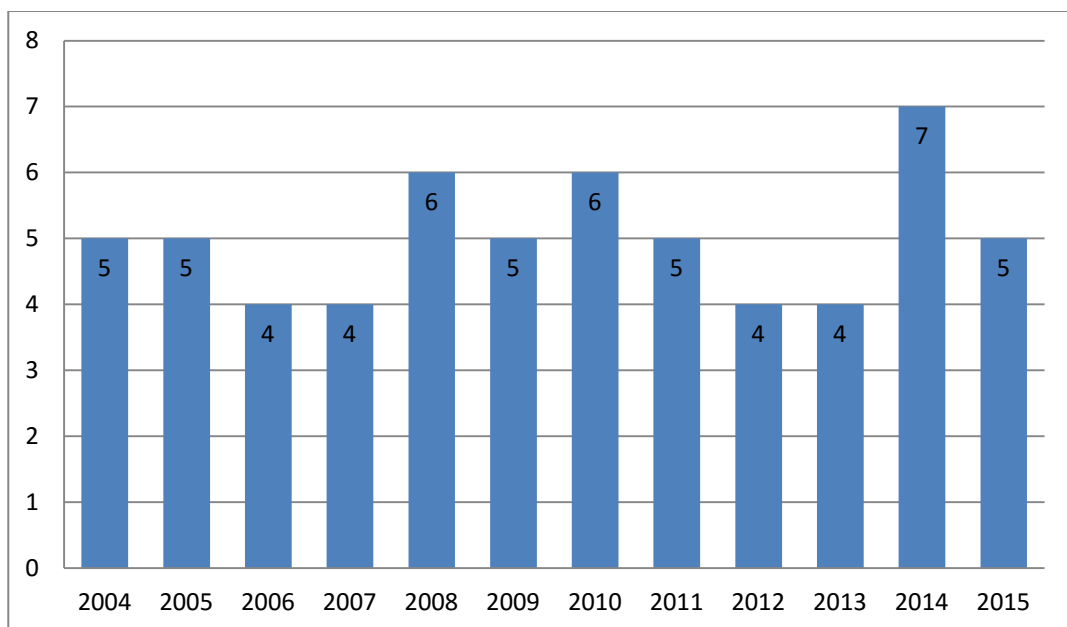
## I. Profil épidémiologique des ataxies cérébelleuses héréditaires:

### 1. Fréquence des patients :

Sur 11 ans, de l'an 2002 à l'an 2015, le nombre total des patients hospitalisés au service de neurologie CHU Mohamed VI était de 5591 patients, parmi eux 60 cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires soit 1,07 % du total des hospitalisations, **40 cas** ont été retenus selon les critères d'inclusion.

### 2. La répartition annuelle des patients :

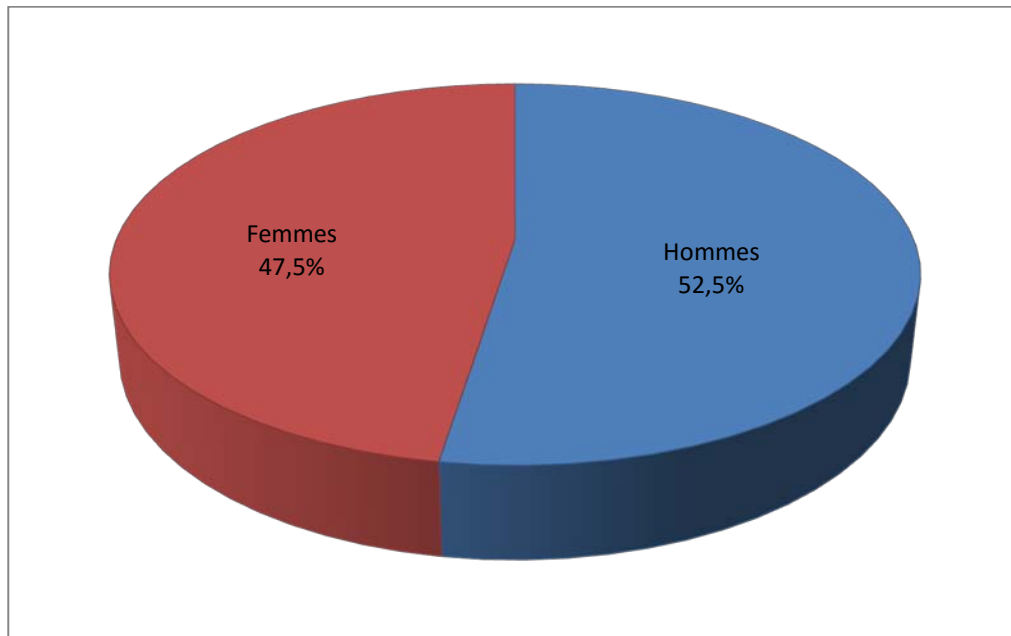
Le nombre maximal des cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires a été noté en 2014 avec 7 cas, soit 11,16 %. La moyenne annuelle des nouveaux cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires était de 5 cas/an.



**Figure 1: Répartition annuelle des patients ayant une ACH**

### **3. Répartition des patients selon le sexe :**

Dans cette étude, il y avait 21 hommes et 19 femmes, soit respectivement 52,5% et 47,5 %, le sexe ratio H/F est de 1, 1.



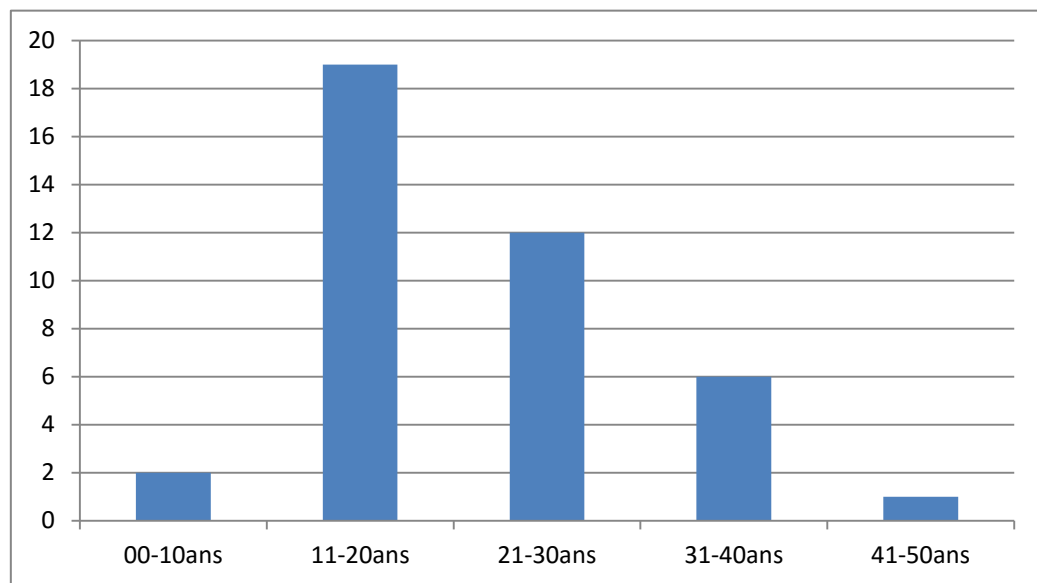
**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

### **4. Répartition des malades selon l'âge :**

La moyenne d'âge des patients est de 21,3 ans avec des extrêmes allant de 4 à 44 ans et un écart-type de 8, 9. On note une proportion élevée des patients âgés de 11 ans à 20 ans.

L'âge moyen des femmes était de 20,1 ans. La plus jeune avait 5 ans et la plus âgée 34 ans.

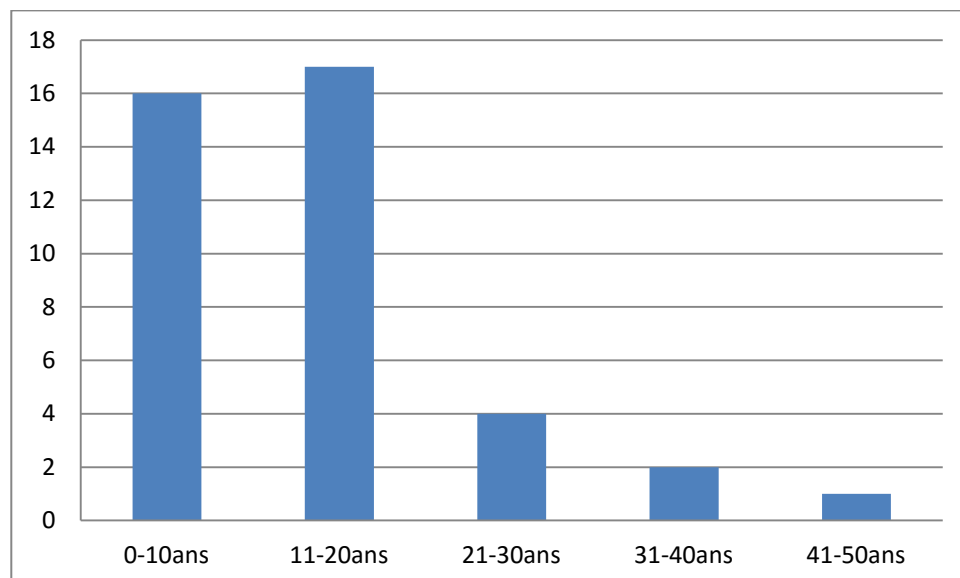
L'âge moyen des hommes était de 25 ans. Le plus jeune avait 4 ans, le plus âgé avait 44 ans.



**Figure 3 : Répartition des malades selon l'âge**

### **5. Age de début des symptômes :**

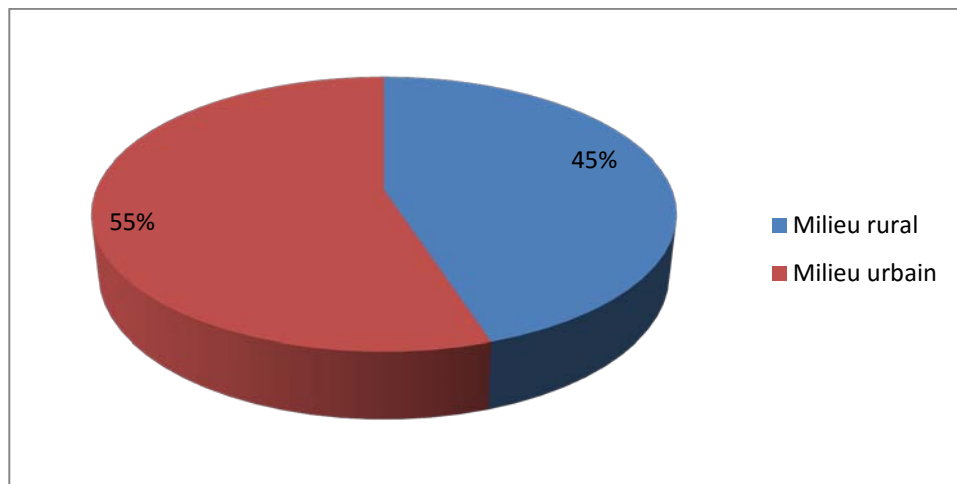
L'âge moyen de début de la symptomatologie clinique est de 14,2 ans avec des extrêmes allant de 2 à 43 ans et un écart-type de 9,6.



**Figure 4 : Age de début des cas d'ACH**

## 6. Répartition selon l'origine géographique:

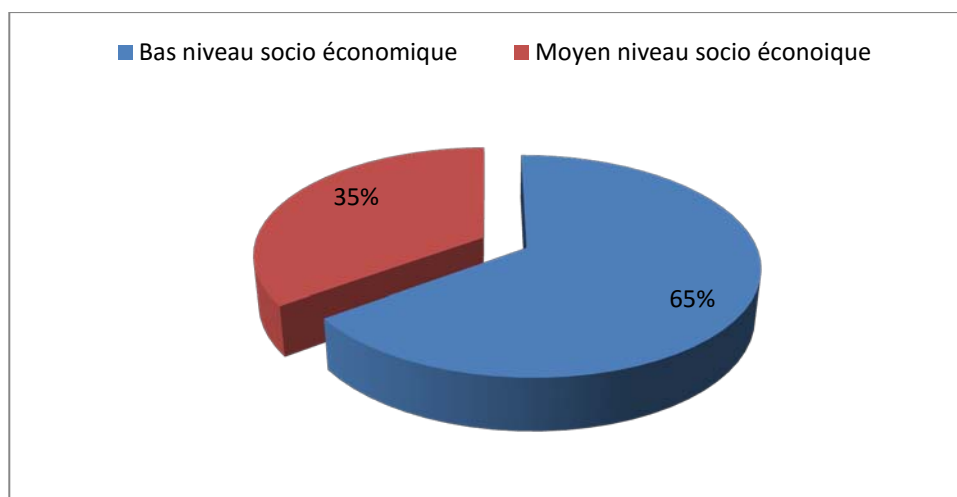
La répartition géographique était presque égale entre le milieu urbain et rural, soit respectivement 22 et 18 cas.



**Figure 5 : Répartition des malades selon l'origine géographique**

## 7. Niveau socio-économique :

On note une prédominance des patients avec un niveau socio-économique bas, ils représentent 26 cas soit 65%.



**Figure 6 : Niveau socio-économique des patients de cette étude**

## 8. Délai de consultation :

Dans cette série, le délai de consultation des patients ayant une ACH variait entre 3 ans et 15 ans avec un délai moyen de 5 ans.

## II. Profil clinique

### 1. Antécédents

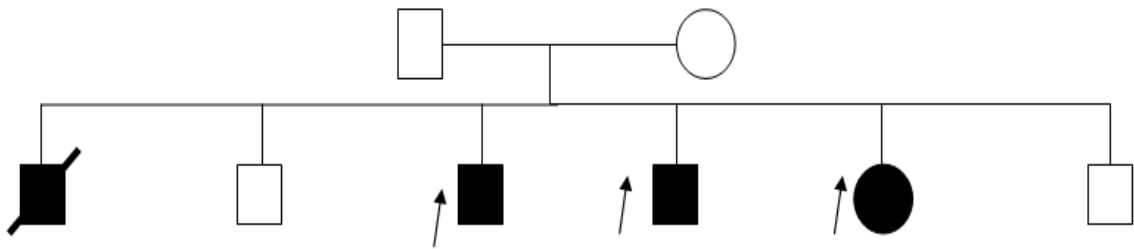
Dans cette étude, la majorité des patients n'avait pas d'antécédents pathologiques particuliers avant leur hospitalisation.

Antécédent d'infection respiratoire récidivante a été noté dans 4 cas d'ataxie télangiectasie.

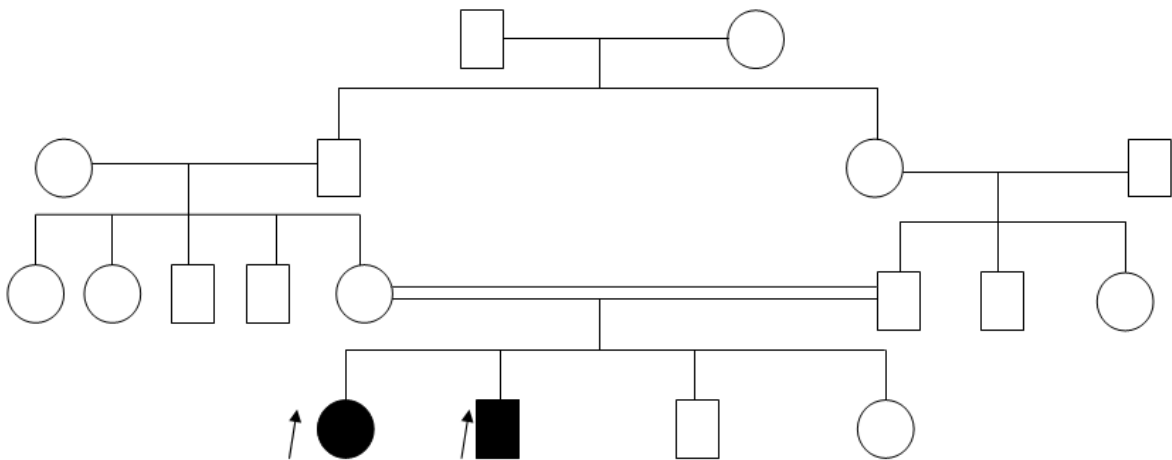
Par ailleurs il y avait des parents apparentés chez 33 cas soit 82,5 % et des cas similaires chez 19 cas soit 47,5%.

**Tableau I: Antécédents des patients ayant une ataxie cérébelleuse héréditaire**

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Grossesse suivie	19	47,5%
Accouchement sans incident	38	95%
Vaccination selon le programme national d'immunisation	30	75%
Développement psychomoteur normal	32	80%
HTA	0	0%
Diabète	0	0%
Cardiopathie	0	0%
Dysthyroïdie	0	0%
Infections respiratoires à répétition	4	10%
<b>Parents apparentés</b>	<b>33</b>	<b>82,5%</b>
<b>Cas similaire dans la famille</b>	<b>19</b>	<b>47,5%</b>



**Figure 7:** Arbre généalogique d'un cas d'ataxie télangiectasie familiale



**Figure 8:** Arbre généalogique d'un cas de maladie de Friedreich

## 2. Mode d'installation :

Le mode d'installation de la maladie dans cette série était progressif chez tous les patients.

## 3. Signes fonctionnels et examen clinique :

Les signes fonctionnels et les données de l'examen clinique ont été regroupés sous forme de tableaux indiquant le nombre de personnes manifestant les signes les plus fréquents et les plus importants avec leurs pourcentages respectivement.

### **3.1. Signes fonctionnels**

La présentation clinique était multi symptomatique chez la majorité des patients.

Les principaux signes fonctionnels révélateurs rapportés par les patients sont dominés par les troubles de l'équilibre chez tous les patients, les troubles de la marche chez 95% des cas ainsi les troubles de langage chez 65% des cas et de l'écriture chez 60% des cas.

**Tableau II: Principaux signes cliniques des ACH**

<b>Signes fonctionnels</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Troubles de l'équilibre	40	100%
Troubles de la marche	38	95%
Chutes fréquentes	6	15%
Troubles de langage	26	65%
Troubles de l'écriture	24	60%
Tremblement d'attitude	17	42,5%
Troubles sensitifs	4	10%
Troubles de comportement	0	0%
Vertiges	1	2,5%
Epilepsie	0	0%
Mouvements anormaux	0	0%
Hypoacousie	0	0%
Céphalées	2	5%
Signes respiratoires	4	10%
Altération de l'état général	3	7,5%

### **3.2. Signes physiques**

L'examen physique a noté : Un syndrome cérébelleux stato\_kinétique dans 95% des cas, associé à d'autres signes neurologiques et extra neurologiques :

- ✓ Un syndrome radiculo-cordone postérieur (hypotonie aréflexie et troubles de la sensibilité profonde) chez 15 patients soit 37,5%.
- ✓ Syndrome pyramidal chez 15 patients soit 37,5%.
- ✓ Une dysarthrie cérébelleuse chez 26 patients soit 65%.
- ✓ Apraxie oculomotrice chez 2 cas soit 5%.

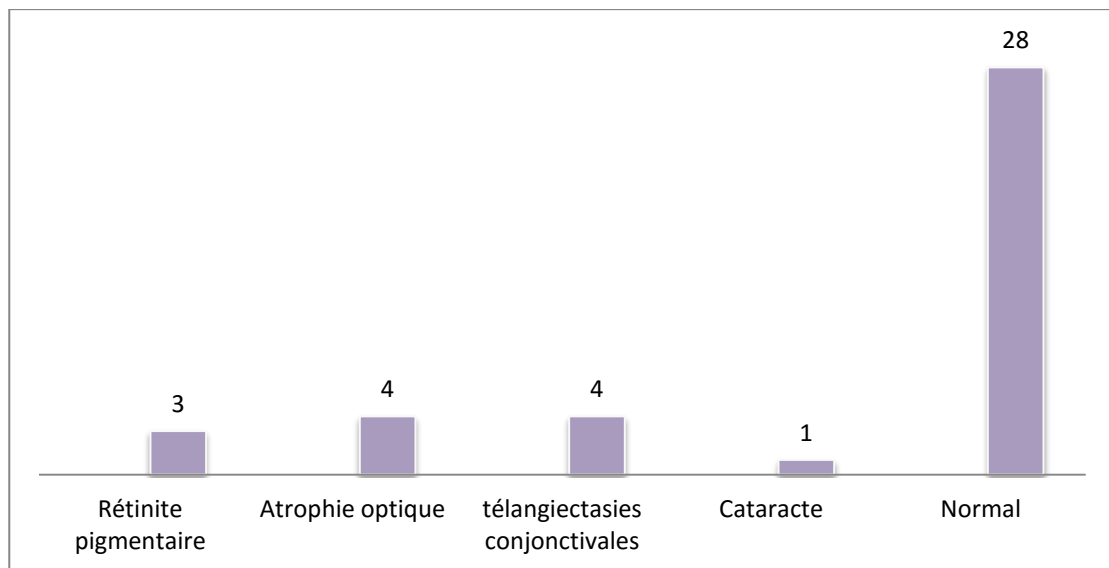
- ✓ Un syndrome dysmorphique fait de pied creux chez 21 patients soit 52,5%, scoliose chez 10 cas et palais ogival chez 5 cas.
- ✓ Des télangiectasies ont été retrouvées chez 4 patients.

**Tableau III: Signes physiques des ataxies cérébelleuses héréditaires**

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome cérébelleux stato-kinétique isolé	38	95%
Syndrome cérébelleux statique	1	2,5%
Syndrome cérébelleux kinétique isolé	1	2,5%
Hypotonie des 4 membres	37%	92,5%
Tonus normal	3%	7,5%
Déficit moteur	10	25%
Amyotrophie	2	5%
ROT des MS normaux	24	60%
ROT des MS abolis	13	32,5%
ROT des MS VIFS	3	7,5%
Réflexes achiliens normaux	8	20%
Réflexes achiliens abolis	30	75%
Réflexes achiliens vifs	2	5%
Réflexes rotuliens normaux	9	
Réflexes rotuliens abolis	28	70%
Réflexes rotuliens vifs	3	7,5%
Signe de Babinski	24	60%
Troubles de la sensibilité profonde	15	37,5%
Paires crâniennes normaux	34	85%
Strabisme	1	2,5%
Nystagmus	5	12,5%
Dysarthrie cérébelleuse	26	65%
Apraxie oculomotrice	2	5%
Scoliose	10	25%
Pied creux	21	52,5%
Palais ogival	5	12,5%
Télangiectasies	4	10%

### **3.3. Examen ophtalmologique et fond d'œil :**

L'examen ophtalmologique a été fait chez tous les patients et il a mis en évidence une rétinite pigmentaire dans 3 cas d'ataxie par déficit en vitamine E, une atrophie optique dans 4 cas de maladie de Friedreich et des télangiectasies conjonctivales dans 4 cas d'ataxie télangiectasie (figure 9,10).



**Figure 9 : Résultats de l'examen ophtalmologique**

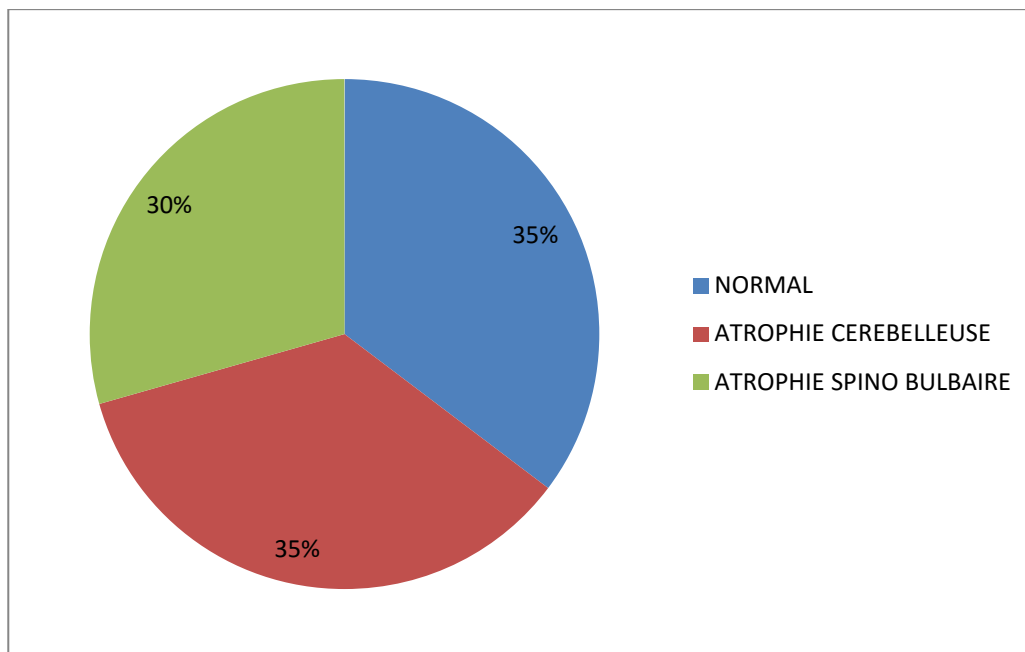


**Figure 10: Télangiectasie oculaire bilatérale symétrique située dans la conjonctive chez une fille de 10 ans présentant une ataxie télangiectasie**



### 1.2. Imagerie par résonance magnétique encéphalique

L'IRM encéphalique permet d'avoir des résultats nettement bien meilleur que ceux de la TDM cérébrale, elle a été réalisée chez 34 cas soit 85% des patients.



**Figure 13 :** Les résultats d'IRM encéphalique des cas d'ACH



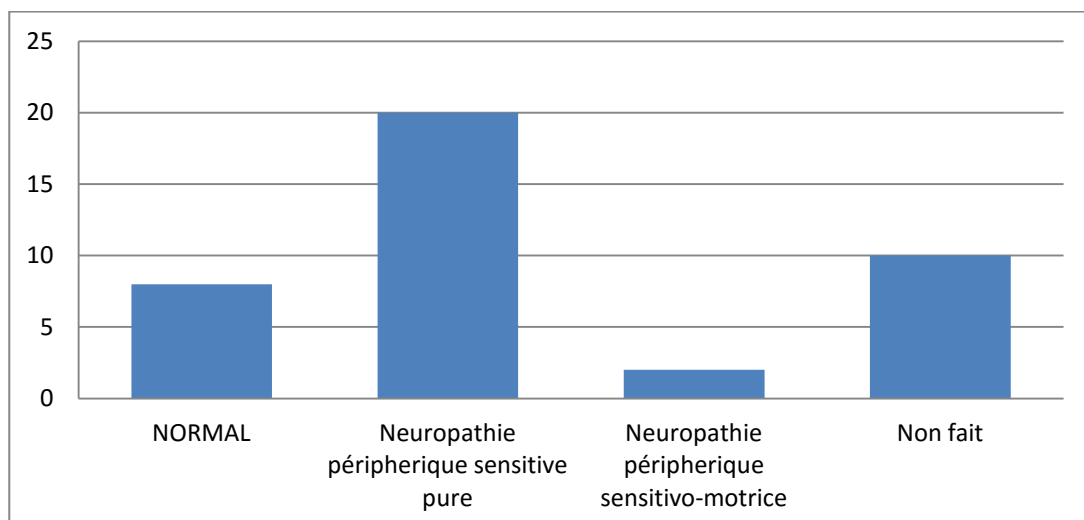
**Figure 14:**IRM encéphalique coupe sagittale en T1 montrant Une atrophie bulbo spinale chez une femme de 21 ans présentant une ataxie par déficit en vitamine E



**Figure 15 : IRM cérébrale coupe sagittale en T1 normale chez une femme présentant Une ataxie de Friedreich**

## 2. Electroneuromyographie (ENMG)

L'examen élèctroneuromyographique a été réalisé chez 30 patients. Il a objectivé une neuropathie périphérique sensitive pure chez 20 patients, une neuropathie sensitivomotrice axonale chez 2 patients et il était normal chez 8 patients (figure 16).



**Figure 16 : Résultats d'ENMG**

**Tableau IV : Exemple d'étude de la conduction nerveuse sensitive chez  
Un patient ayant une maladie de Friedreich montrant une diminution des amplitudes**

Nerf	Latence (Ms)	Amplitude $\mu$ V	Vitesse de conduction nerveuse (m/s)
Médian droit	1,2	8	50
Médian gauche	1,2	8	40
Ulnaire droit	2	3	45
Ulnaire gauche	2	3	40
Sural droit	2	4	43
Sural gauche	2	4	44
Musculocutané droit	3	3	40,5
Musculo cutané gauche	3	3	46

### 3. Bilan biologique :

Un bilan biologique a été demandé chez la majorité des patients à but d'orienter le diagnostic étiologique des ataxies cérébelleuses héréditaires notamment le dosage de la vitamine E qui a été réalisé chez 36 patients soit 90 % et revenu bas chez 15 patients soit 41,6 %, dosage des Apo lipoprotéines A chez 33 cas soit 82,5 % et Apo lipoprotéines B chez 36 cas soit 90 %.

**Tableau V : Résultat du bilan biologique**

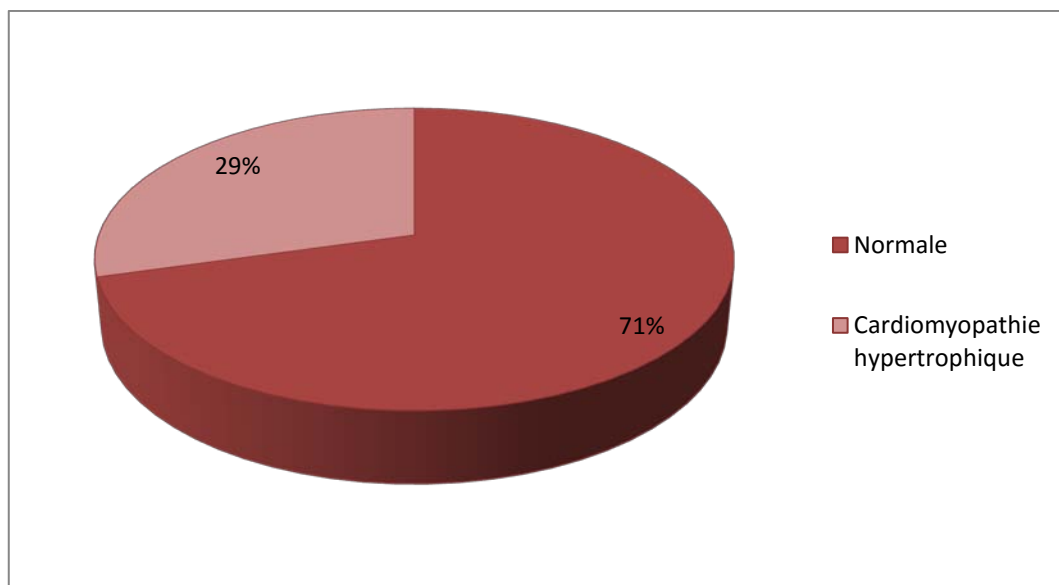
Bilan biologique réalisé	Nombre de patients	Taux anormal	Taux Normal
Vitamine E	36	15	21
Apo lipoprotéine A	33	4	29
Apo lipoprotéine B	36	4	32
Bilan lipidique	40	3	37
Bilan rénal	40	0	40
Bilan hépatique	40	0	40
Hémogramme	40	0	40
Bilan infectieux	40	0	40
Glycémie à jeun	40	0	40

#### 4. Biologie moléculaire

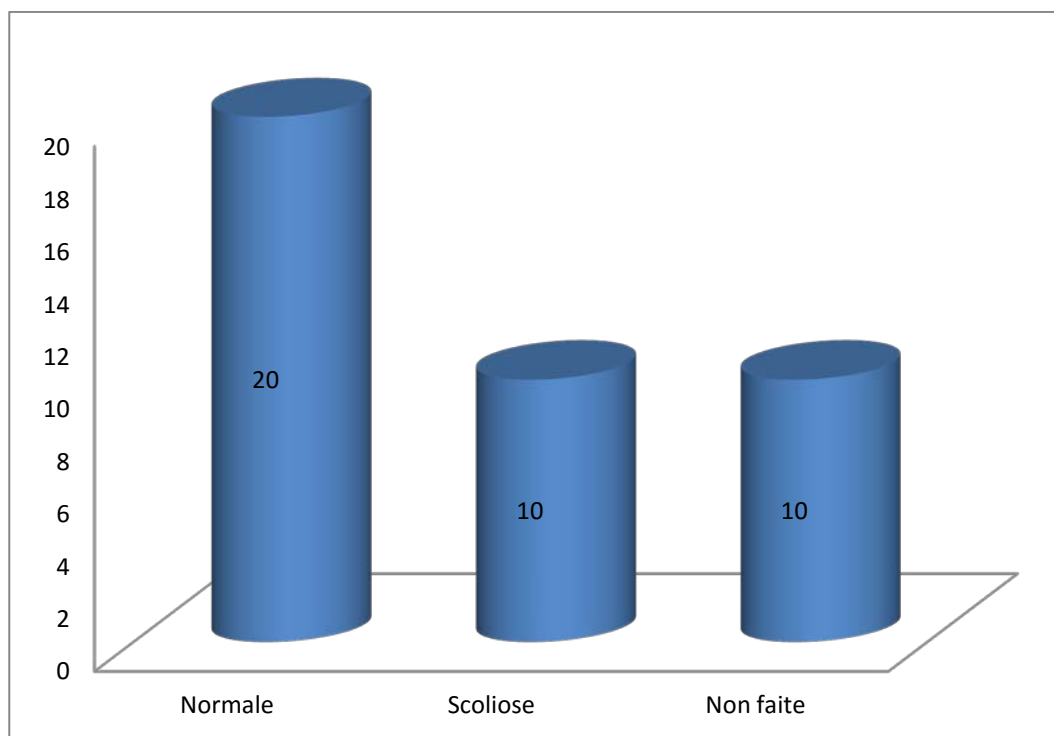
L'étude génétique n'a pas été faite dans notre étude, le diagnostic des formes d'ACH a été retenu sur le phénotype clinique, les résultats de l'IRM encéphalique, ENMG et le bilan biologique.

#### 5. Autre bilan

Autres bilans ont été demandés pour mieux étayer le diagnostic des ataxies cérébelleuses héréditaires notamment l'échocardiographie réalisée chez 36 patients soit 90 % (figure17). La radiographie du rachis chez 36 cas soit 90%. Le dosage de l'alpha foetoprotéine, des Ig A demandés ainsi que la TDM thoracique ont été réalisés chez 4 patients ayant une ataxie télangiectasie.



**Figure 17: Résultats de l'échocardiographie**



**Figure 18:** Résultat de la radiographie du rachis

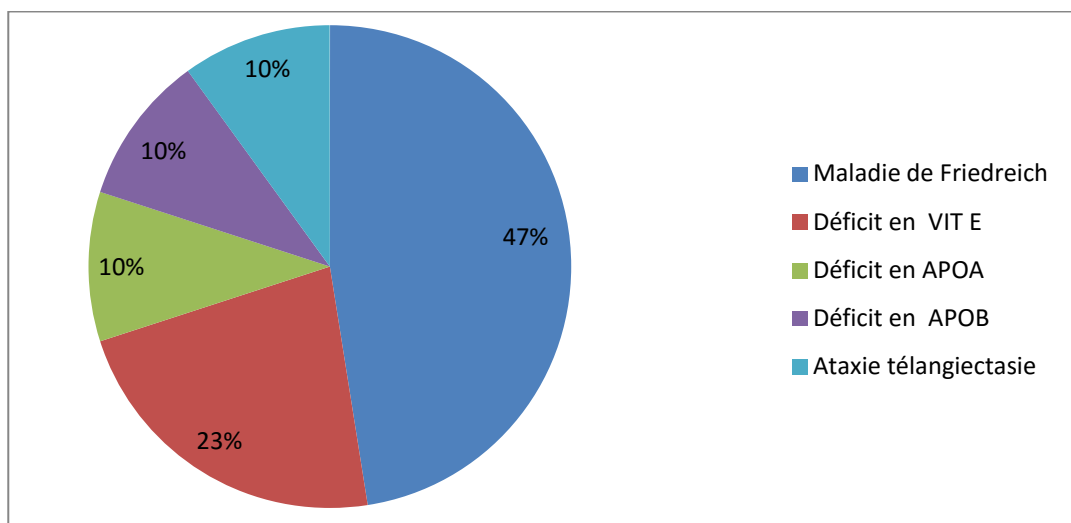
**Tableau VII :** Résultats du dosage de l'Alphafœtoprotéine et les IgA des cas d'AT

Examen réalisé	Nombre des patients	Taux bas	Taux élevé
Alphafœtoprotéine	4(10%)	-	3(75%)
Ig A	4(10%)	3(75%)	-

#### IV. Profil étiologique

Dans cette étude nous avons constaté que la maladie de Friedreich est l'ataxie cérébelleuse héréditaire la plus fréquente (47%) suivie du déficit en vitamine E (23%), l'ataxie télangiectasie et déficit en Apo A et en Apo B (10%).

Tous les cas diagnostiqués sont des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives.



**Figure 19:** Les formes d'ataxies cérébelleuses héréditaires

**Tableau VIII : Tableau récapitulatif des données cliniques des cas d'ACH dans cette étude**

Données cliniques	FDRA	AVED	AT	ABL
	N=19	N=9	N=4	N=8
Consanguinité	16 patients (84,2%)	8 patients (88,8%)	2 patients (50%)	7 patients (87,5%)
Cas similaire	10 patients (52,2%)	4 cas (44,4%)	1 cas (25%)	4 cas soit 50%
Age moyen au moment du Dg	25 ans	20 ans	12,5 ans	18 ans
Sexe des patients	F=9 H=10 sexe ratio=1,1	F=5 H=4 sexe ratio =0,8	F=2 H=2 sexe ratio=1	H=5 F= 3 sexe ratio =1,6
Age moyen de début de la maladie	17 ans (2 ans-43ans)	13,1 ans (2ans - 26ans)	3,75 ans (2ans-5ans)	12 ans (5 ans - 40ans)
Troubles de l'équilibre	19 patients (100%)	9 patients (100%)	4 patients (100%)	8 patients (100%)
Dysarthrie	14 patients (73%)	7 patients (77,7%)	1 patient (25%)	4 patients (50%)
Hypoacousie	0 patient	0 patient	0 patient	0 patient
ROT abolis	17 patients (89,47%)	6 patients (66,6%)	2 patients (50%)	5 patients (62,5%)
Signe de Babinski	15 patients (78,9%)	6 patients (66,6%)	Aucun patient	3 patients (37,5%)
Troubles de la sensibilité profonde	8 patients (42,2%)	5 patients soit 55,5%	Aucun patient	2 patients soit 25%
Nystagmus	2 patients (10%)	2patient (22, 2%)	Aucun patient	1 patient (12,5%)
Pied creux	15 patients (78,9%)	3 patients (33,3%)	Aucun patient	4 patients (50%)
Scoliose	8 patients (42,2%)	1 patient (11,1%)	Aucun patient	1 patient (12,5%)
Diabète	0 patient	0 patient	Aucun patient	Aucun patient
Cardiomyopathie	9 patients (47,3%)	1 cas (11, 11%)	Aucun patient	Aucun patient
Atrophie optique	4 patients (21%)	Aucun patient	Aucun patient	Aucun patient
Neuropathie sensitive pure	14 patients (73,6%)	4 patients (44,4%)	Aucun patient	2 patients (25%)
Rétinite pigmentaire	Aucun patient	3 patients (44,4%)	Aucun patient	Aucun patient

**Tableau VIII : Tableau récapitulatif des données cliniques des cas d'ACH  
dans cette étude « suite »**

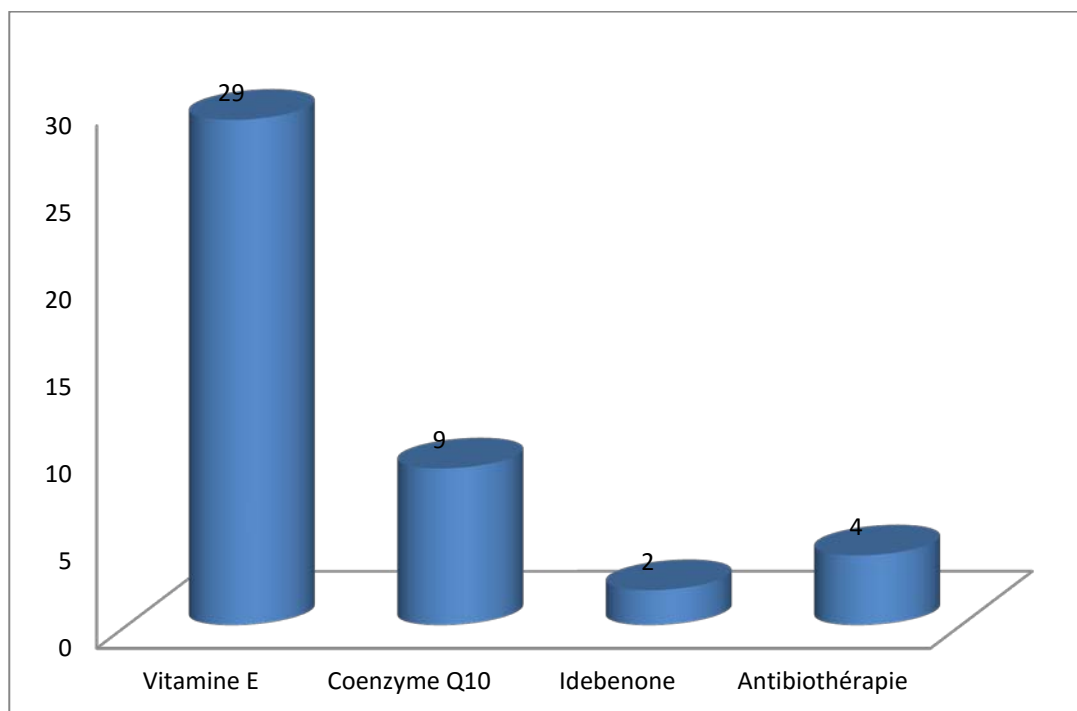
Données cliniques	FDRA	AVED	AT	ABL
	N=19	N=9	N=4	N=8
Infections PP à répétition	Aucun patient	Aucun patient	4 patients (100%)	Aucun patient
Apraxie oculomotrice	Aucun patient	Aucun patient	2 patients (50%)	Aucun patient
Télangiectasies	Aucun patient	Aucun patient	4 patients (100%)	Aucun patient
Neuropathie sensitivo-motrice	Aucun patient	Aucun patient	2 patients (50%)	Aucun patient
Alpha foetoprotéine élevé	-	-	3 patients (75%)	-
IgA basses	-	-	3 patients (75%)	-
BRONCHECTASIE	-	-	3 patients (75%)	-
Vitamine E basse	Aucun patient	9 patients (100%)	-	6 patients (75%)
ApoA bas	Aucun patient	Aucun patient	-	4 patients (50%)
ApoB bas	Aucun patient	Aucun patient	-	4 patients (50%)
Bilan lipidique bas	Aucun patient	Aucun patient	-	3 patients (37,5%)

## V. Profil thérapeutique

Le traitement spécifique pour les ataxies cérébelleuses héréditaires n'est pas disponible actuellement.

Des mesures symptomatiques faites afin d'améliorer un peu la qualité de vie des patients et ralentir la progression de la maladie.

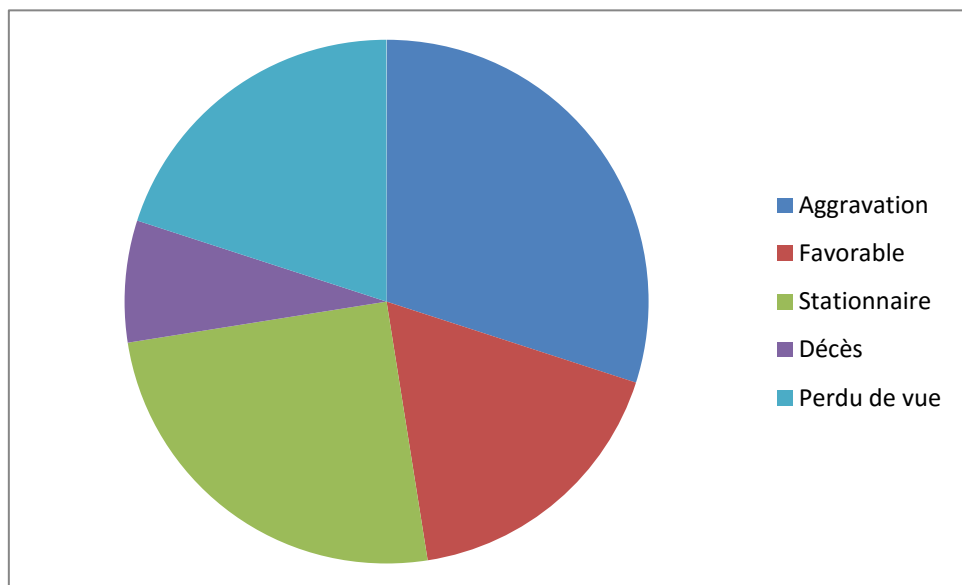
Dans cette étude tous les patients ont bénéficié d'une rééducation de l'équilibre, une supplémentation en vitamine E chez 29 cas. Le coenzyme Q10 a été instauré chez 9 patients. L'Idébénone chez 2 patients ayant une ataxie de Friedreich. Une antibiothérapie (Alternance macrolide ; ciprofloxacine; amoxiciline ) a été administrée chez 4 patients ayant une ataxie télangiectasie dans le cadre des infections respiratoires récidivantes .



**Figure 20:** Traitement de cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires

## VI. Profil évolutif

- L'évolution était marquée par une aggravation de la symptomatologie chez 12 patients dont 3 ayant développé une atteinte cardiaque, 8 devenus confinés au fauteuil roulant, 3 ont présenté des troubles psychiques à type d'un syndrome anxio-dépressif.
- L'évolution était stationnaire chez 10 patients soit 25%.
- L'amélioration clinique des troubles de la marche était observée chez 8 patients ayant une ataxie par déficit en vitamine E.
- 7 patients étaient perdus de vue soit 17,5%.
- 3 décès dont 2 frères présentant une ataxie télangiectasie familiale.



**Figure 21** : Evolution des cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires



***DISCUSSION***

La discussion développera les données de la littérature, et certains articles particulièrement intéressants seront détaillés, d'autres ne seront repris que dans les tableaux récapitulatifs.

La revue de la littérature a été effectuée par la recherche dans les banques de données disponibles sur Pub-Med et science direct.

Il est très difficile de faire la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature point par point, car toutes les études n'ont pas les mêmes objectifs que les nôtres.

Vu qu'on n'a aucun cas d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante, les résultats de cette étude sont comparés avec les données de la littérature sur les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives.

## **I. Données épidémiologiques**

### **1. Fréquence**

L'ataxie de Friedreich est de loin, la plus fréquente des ACAR en France, en Europe et dans le monde. Sa fréquence est de l'ordre de 1/50 000 dans les populations caucasiennes [2,4 ,5] ce qui concorde avec notre série.

La prévalence des ataxies cérébelleuses héréditaires est de l'ordre de 8,9/100000 au Portugal [6], 5/100000 au Corée [7] et 11,2/100000 à Alkharga en Égypte [8]. Au Maroc très peu d'études épidémiologiques réalisées.

La prévalence des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives ainsi que dominantes dans les différents pays est représentée dans le tableau suivant.

**Tableau VIII: Prévalence des ataxies cérébelleuses héréditaires dans différents pays [3]**

Auteur	Région	Année	Population	Nombre des cas	Prévalence pour 100000 personnes		
					ACH	ACAD	ACAR
Coutinho	Portugal	2013	10322000	918	8,9	5,3	3,6
Joo	Corée	2012	48606000	2402	5	-	-
Farghali	Egypte (Alkharga)	2010	62583	9	11,2	-	-
Anheim	France	2010	1800000	95	-	-	5,3
Erichsen	Norvège (sud est)	2009	2,633,893	171	6,5	4,2	2,3
Shibata-Hamaguchi	Région de Hokuriku(japon)	2009	3110000	132	4,2	4,2	0
Tsuji	Japon	2008	126900000	7111	5,3	5	0,3
Leone	Italie (région d'Aoste)	1995	115270	50	4,3	0,9	3,4
Polo	Espagne (région de Cantabrie)	1991	510000	542	10,6	3,4	7,2

## **2. Sexe**

Dans cette série, La répartition des patients selon leur sexe était presque égale avec un sexe ratio de 1,1 ce qui rejoint les résultats retrouvés dans une étude algérienne et tunisienne [9 ,10]. En Norvège une étude faite en 2015 sur la maladie de Friedreich a mis en évidence une répartition presque égale entre les deux sexes avec un sexe ratio de 0,9 ce qui concorde avec les résultats de cette étude [11].

## **3. Age**

L'âge moyen lors de la 1ere consultation dans notre étude est de 21,3 ans. Dans une étude faite par Anheim et al concernant les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives l'âge moyen est de 32,8 ans [12].

Dans une étude tunisienne sur les ataxies cérébelleuses secondaire à un déficit en vitamine E, l'âge moyen était de 24,1 ans [10], dans une étude norvégienne l'âge moyen est de 15,2 ans [11].

#### **4. Age de début**

Dans la littérature mondiale, l'âge de début des ataxies cérébelleuses autosomiques Récessives est le plus souvent avant l'âge de 30 ans [1, 12, 13, 14, 15].

Dans cette série, l'âge moyen de début est de 14,2 ans avec des extrêmes allant de 2 à 43 ans ce qui rejoint les résultats trouvés par Wahiba dont l'âge moyen est de 12,74 ans, ainsi que les résultats d'Anheim dans son étude sur les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives à propos de 102 cas et dont l'âge de début est de 16.1 ans[9,12].

## **II. Profil clinique**

### **1. Antécédents**

Dans notre série, 33 patients (82,5%) avaient des parents apparentés avec 19 patients (47.5%) ayant des cas similaires dans la famille.

Dans la série de Wahiba et al, [9] parmi 68 patients interrogés et examinés, 52 patients appartiennent à des parents apparentés soit (76.47%) ce qui concorde avec les résultats de notre étude.

Dans la série de Hantai et al, la plupart des patients avaient une consanguinité des parents ainsi que des cas similaires dans la famille [15].

## **2. Données cliniques des ACH**

### **2-1. Signes cliniques**

Dans cette série, la symptomatologie clinique est dominée par les troubles de l'équilibre, de la marche, du langage, ce qui concorde avec la plupart des études publiées [9, 10, 11, 12, 13, 14,15].

Les troubles respiratoires dus à des infections broncho-pulmonaires récidivantes sont retrouvés chez 4 patients ayant une ataxie télangiectasie ce résultat concorde avec les données de littérature nationale et internationales notamment l'étude tunisienne faite à l'hôpital Farhat Hachad sur les ataxies télangiectasies [16] sur et l'étude faite à l'hôpital de pédiatrie à Casablanca à propos de 10 cas d'ataxie télangiectasie [17].

### **2-2. Les signes physiques**

Dans cette série, la symptomatologie clinique est dominée par : Un syndrome cérébelleux stato-kinétique dans 95% des cas associé à des signes neurologiques et extraneurologiques ce qui le cas de toutes les publiées dans la littérature [1,2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,11, 12, 13, 14, 15,16, 17].

**Tableau X : Signes cliniques rapportés dans la littérature**

Données cliniques	Wahiba et al [9] N=68	Cette étude N=40
Troubles de l'équilibre %	100%	100%
Troubles de la marche	69,19%	95%
Chutes fréquentes	10 ,29%	15%
Troubles de langage	86 ,76%	65%
Tremblement d'attitude	14 ,7%	45%
Troubles sensitifs	61%	10%
Troubles de comportement	2,94%	0%
Epilepsie	4.41%	0%
Hypoacousie	8.82%	0%
Syndrome cérébelleux stato-kinétique	100%	95%
Apraxie oculomotrice	7,35%	5%
Signe de Babinski	32.35%	60%
Nystagmus	54 ,41%	12.5%
Télangiectasies	0%	10%
Pied creux	30.88%	52.5%
Scoliose	30.88	25%

### III. Les examens complémentaires

#### 1. Bilan radiologique

##### ❖ **IRM cérébrale**

L'IRM encéphalique est un examen capital dans l'orientation étiologique des ACAR [2].

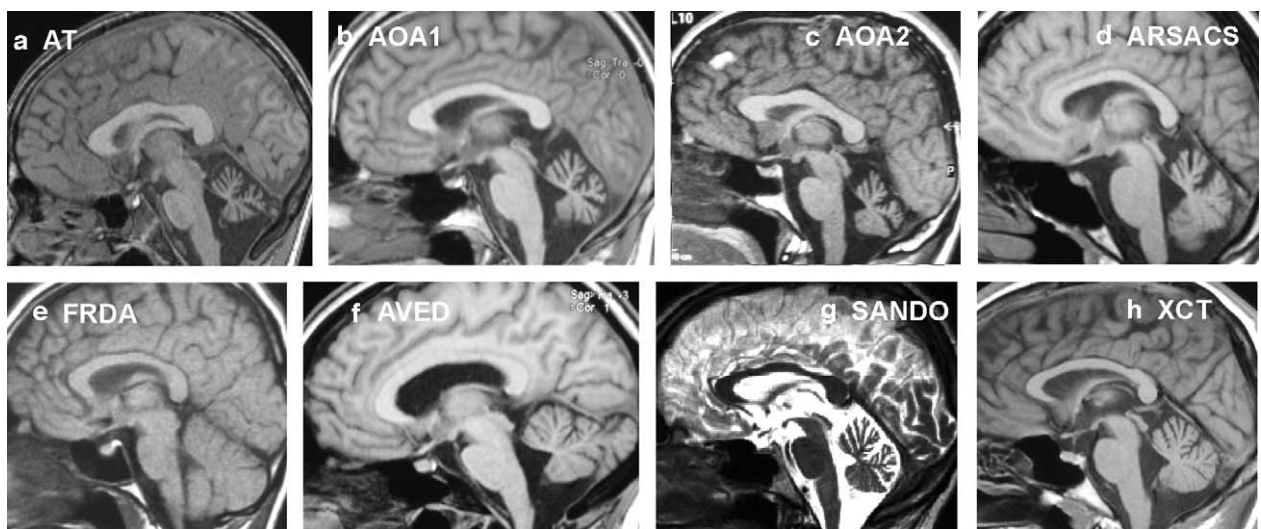
Dans la série d'Anheim et al [12], L'IRM cérébrale est réalisé chez 75 patients parmi 102 et elle était normale chez 8 patients et avec des anomalies chez 65 patients notamment une atrophie cérébelleuse chez 53 patients.

Dans l'ataxie de Friedreich, l'IRM cérébro-médullaire montre une atrophie spinale majeur alors qu'il n y a pas d'atrophie cérébelleuse nette. Dans notre étude, l'IRM était normale chez

9 patients, elle a objectivé une atrophie bulbo-spinale chez 5 patients et atrophie cérébelleuse chez 5 patients.

Dans l'ataxie cérébelleuse sur déficit en vitamine E, les données de l'IRM cérébro-médullaire sont proches de l'ataxie de Friedreich.

Concernant les ataxies télangiectasies, l'IRM cérébrale révèle une atrophie cérébelleuse à prédominance vermienne dans la majorité des cas [2]. Dans notre étude, l'atrophie cérébelleuse a été retrouvée chez tous les patients (Figure 22).



**Figure 23** : Coupes sagittales d'imagerie par résonance magnétique cérébrale de différents types d'ataxie cérébelleuse

- a : ataxie télangiectasie (AT) : atrophie cérébelleuse marquée  
b : ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1) : atrophie cérébelleuse marquée ;  
c : ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2) : atrophie cérébelleuse marquée ; d : ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) : atrophie cérébelleuse à prédominance vermienne et antéro-supérieure ; e : maladie de Friedreich (FRDA) : pas d'atrophie cérébelleuse patente, atrophie du cordon médullaire ; f : ataxie avec déficit en vitamine E (AVED) : légère atrophie cérébelleuse ; g : neuropathie sensitive ataxiante avec dysarthrie et ophtalmoplégie (Sando) : atrophie cérébelleuse marquée ; h : xanthomatose céréébrotendineuse (XCT) : légère atrophie cérébelleuse

## 2. Electroneuromyographie (ENMG)

Dans la littérature, la classification actuelle des ACH est basée sur le type de neuropathie périphérique (Tableau XI).

Dans cette étude l'examen élèctroneuromyographique a été réalisé chez 30 patients. Il a objectivé une neuropathie périphérique sensitive pure chez 20 patients soit 66%, une neuropathie sensitivomotrice chez 2 patients soit 6,6% et il était normal chez 8 patients soit 26,6%. Dans la série d'Anheim 65 patients parmi 102 ont bénéficié d'ENMG dont 44 patients soit 67% présentant une neuropathie périphérique sensitive, un patient soit 1,5% présentant une neuropathie motrice, et 20 patients soit 30% sans anomalies électromyographiques [12]. Ce résultat est presque le même que dans notre série.

**Tableau XI : Classification des neuropathies périphériques dans les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives [104]**

<b>Neuropathie sensitive pure</b>	<b>Neuropathie périphérique sensitivomotrice</b>	<b>Neuropathie périphérique sensitivomotrice démyélinisante</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Maladie de Friedreich</li><li>- Ataxie avec déficit en vitamine E</li><li>- Abétalipoprotéïnémie</li><li>- Ataxie spino-cérébelleuse de début infantile</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ataxie télangiectasie</li><li>- Ataxie avec apraxie oculomotrice I</li><li>- Ataxie avec apraxie oculomotrice II</li><li>- Ataxia telangiectasia-like disorder</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ataxie autosomique récessive spastique de la région de Charlevoix Saguenay</li><li>- Maladie de Refsum</li><li>- Maladies lysosomales</li><li>- Xanthomatose cérébrotendineuse</li></ul>

## **IV. Les formes des ataxies cérébelleuses héréditaires**

### **1. Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives**

La plus fréquente des ARCA est, de loin, la maladie de Friedreich (FRDA) mais plus de dix nouvelles formes ont été identifiées durant les 15 dernières années, comme l'ataxie avec déficit en vitamine E (AVED), les ataxies avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1) et de type 2 (AOA2) ou l'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS). Ces entités sont caractérisées par la combinaison d'une grande hétérogénéité génétique allélique et non allélique, qui constitue un obstacle majeur tant au diagnostic étiologique qu'à l'identification de nouveaux gènes responsables d'ARCA. L'hétérogénéité génétique allélique désigne la multiplicité des phénotypes cliniques qui peuvent découler de mutations dans un même gène alors que l'hétérogénéité génétique non allélique se réfère aux multiples gènes dont des mutations seront à l'origine de phénotypes cliniques similaires [2].

Le caractère autosomique récessif d'une ataxie cérébelleuse doit être évoqué lorsque les premiers symptômes surviennent avant l'âge de 30 ans, bien que l'apparition d'une ataxie cérébelleuse jusqu'à l'âge de 60 ans n'exclue pas une ARCA en raison par exemple des formes très tardives de FRDA appelées vLOFA [18, 19] pour very late-onset Friedreich ataxia débutant par définition au-delà de 40 ans ou d'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 1 (ARCA1), une entité récemment décrite [20, 21]. Dans cette étude un seul cas de maladie de Friedreich à début tardif a été diagnostiqué.

L'existence d'autres cas semblables dans la fratrie du cas index, concernant à la fois des individus de sexe masculin et féminin, alors que leurs parents et leurs éventuels enfants sont sains, plaide en faveur du caractère autosomique récessif de l'affection. Enfin, la consanguinité des parents d'individus atteints est un argument fort pour une transmission autosomique récessive. Il convient toutefois de garder en mémoire que de nombreuses ARCA se présentent sous la forme d'une ataxie cérébelleuse sporadique [2].

Le diagnostic étiologique d'une ARCA peut s'avérer ardu, et plusieurs algorithmes d'aide ont été publiés, qui peuvent s'avérer utiles pour la pratique clinique [1, 12, 14].

Des mécanismes physiopathologiques communs à plusieurs ARCA ont été mis en évidence, tel que le dysfonctionnement mitochondrial, le défaut de réparation des lésions de l'ADN, le trouble du métabolisme de l'ARN, le défaut d'assemblage des lipoprotéines, les pathologies liées aux protéines chaperonnes ou encore les maladies peroxysomales.

Par ailleurs, le tableau clinique de nombreuses maladies métaboliques, se transmettant le plus souvent sur le mode autosomique récessif en raison d'une perte de la fonction d'une enzyme, peut comporter une ataxie cérébelleuse qui ne sera cependant que rarement isolée ou inaugurale [2].

Plusieurs classifications des ARCA ont été proposées, basées sur des considérations à la fois distinctes et complémentaires, mais aucune ne fait à ce jour l'objet d'un consensus [1, 22, 23].

On distingue les ARCA avec ataxie spinocérébelleuse et neuropathie sensitive pure, les ARCA avec ataxie cérébelleuse et neuropathie sensitivomotrice et enfin les ataxies cérébelleuses pures, dont l'ataxie est exclusivement le fait d'une atteinte cérébelleuse mais qui est volontiers accompagnée d'autres signes neurologiques et/ou systémiques.

La maladie de Friedreich constitue l'ACAR la plus fréquente en Europe et Afrique [2, 15, 22, 24, 26, 27, 28] suivie de l'ataxie télangiectasie en Europe [2,28], par contre en Afrique l'ataxie par déficit en vitamine E constitue la 2<sup>ème</sup> ACAR [2, 9, 10,29]

Dans notre série, 19 cas d'ataxie de Friedreich ,9 cas d'ataxie par déficit en vitamine E 4 cas d'ataxie télangiectasie, 4 cas d'ataxie par déficit en Apo A et 4 cas par déficit en Apo B.

## **2. Maladie de Friedreich**

La FRDA est, de loin, la plus fréquente des ACAR en France, en Europe et dans le monde. Sa fréquence est de l'ordre de 1/50 000 dans les populations caucasiennes [2, 11,12, 13, 30, 31]. Elle est due dans plus de 96 % des cas à une expansion de la répétition de triplets GAA dans

l'intron 1 du gène *FXN*, à l'origine de la perte de fonction d'une protéine appelée frataxine [2,11, 27, 32, 33]. Dans près de 4 % des cas, il existe, en plus de l'expansion, une mutation ponctuelle [33, 34]. Ces mutations sont à l'origine d'une perte de fonction de la frataxine, protéine ubiquitaire mitochondriale impliquée notamment dans la biosynthèse de protéines à noyaux fer/soufre et l'homéostasie du fer dans la mitochondrie [23,35].

La FRDA débute en moyenne aux alentours de 16 ans, habituellement entre sept et 25 ans mais des âges de début allant de deux à plus de 60 ans ont été observés [2,9, 35, 37].

Le tableau clinique combine une ataxie mixte, cérébelleuse et proprioceptive, celle-ci résultant d'une atteinte cordonale postérieure et d'une neuropathie sensitive mise en évidence en Electroneuromyographie (EMG) et à l'origine d'une aréflexie ostéotendineuse.

De nombreux autres signes peuvent être volontiers rencontrés dans la FRDA tel qu'une dysarthrie cérébelleuse, des troubles de la déglutition, un signe de Babinski bilatéral associé à un déficit moteur des membres inférieurs, une scoliose (qui peut être le signe inaugural de la maladie), une cardiomyopathie hypertrophique (dans environ 60 % des cas) habituellement révélée par l'échographie cardiaque, un diabète (dans près de 30 % des cas) alors que le nystagmus n'est pas un signe habituel de la pathologie), et de façon moins fréquente une atrophie optique ou des pieds creux. Les patients perdent progressivement la marche en huit ans environ [2]. Dans notre série 19 patients présentant une FDRA avec un tableau clinique et paraclinique concordant avec la littérature mondiale (tableau14). Dans notre étude, aucun cas de diabète n'a été identifié.

Le traitement de la FRDA est basé conjointement sur l'orthophonie, la kinésithérapie et l'administration d'idébénone, analogue du coenzyme Q10 qui pourrait avoir un rôle sur la masse ventriculaire gauche à la posologie de 5 à 10 mg/kg par jour [2, 38, 39] mais dont l'efficacité sur la composante cardiologique ou neurologique de la maladie reste controversée [40].

Des protocoles thérapeutiques évaluant l'efficacité d'autres molécules sont actuellement en cours (pioglitazone – agoniste des récepteurs PPAR $\gamma$  –, déféripone – chélateur du fer –, inhibiteur d'histones déacétylateurs) [2].

**Tableau XII : Signes cliniques et paracliniques de la FDRA dans la littérature**

Données cliniques	Harding UK 1981 N=115 [13]	Fila Italie 1990 N=80 [37]	Durr France 1986 N=140 [36]	Schols Allemagne 1997 N=38 [41]	Lamont UK 1997 N=56 [42]	Delatycki Australie 1999 N=51 [43]	MacCabe Irlande 2000 N=58 [43]	Salehi Iran 2014 N=22 [44]	Reetz Europe 2015 N=592 [45]	Weeding Norvège 2015 N=27 [11]	Notre étude Maroc N=19
Consanguinité%	-	28,1	-	-	-	-	-	-	-	7	84,2
Cas similaire%	-	23,1	-	-	-	-	-	-	32	20	52,2
Age moyen des patients (ans)	-	25	-	-	-	-	-	-	33,9	24,8	25ans
Sexe ratio	1,2	0,7	1,1	1,4	-	0,8	-	0,6	1,2	0,9	1,1
Age moyen de début de la maladie (ans)	10,52	11,6	15,5	14,5	3à30	10,5	-	10,8	15,7	9,6	17
Troubles de la marche%	100	100	100	100	100	100	100	100	-	100	94,47
Troubles de l'équilibre%	100	100	100	100	100	100	-	100	-	100	100
Dysarthrie%	97	84	91	100	91	95	93	95	-	89	73
Troubles de comportement%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37	0
Hypoacousie%	8	9	13	39	-	-	-	-	-	26	0

Tableau XII : Signes cliniques et paracliniques de la FDRA selon différentes études « suite »

Données cliniques	Harding UK 1981 N=115 [13]	Fila Italie 1990 N=80 [37]	Durr France 1986 N=140 [36]	Schols Allemagne 1997 N=38 [41]	Lamont UK 1997 N=56 [42]	Delatycki Australie 1999 N=51 [43]	MacCabe Irlande 2000 N=58 [43]	Salehi Iran 2014 N=22 [44]	Reetz Europe 2015 N=592 [45]	Weeding Norvège 2015 N=27 [11]	Notre étude Maroc N=19
ROT abolis%	99	100	87	84	87	98	86	100	-	93	89,47
Signe de Babinski%	89	89	79	95	96	73,5	93	90	-	74	78,9
Troubles de la sensibilité %	73	91	78	83	87	88	89	63	-	93	42,2
Nystagmus%	20	29	40	39	-	-	40	45	-	18,5	5
Pied creux%	55	90	55	82	-	74	79	54	-	81	78,9
Scoliose %	79	94	60	84	-	78	84	-	-	85	42,2
Diabète%	10	14	32	76	-	8	7	4,5	-	7	0
Cardiomyopathie%	66	28	63	75	-	65	67	-	-	48	47,3
Atrophie optique%	18	-	13	6	-	-	-	-	-	22	21

### **3. Ataxie par déficit en vitamine E (AVED)**

L'AVED est un variant phénotypique très proche de la FRDA bien que l'incidence de la cardiomyopathie soit moindre et que ni le diabète ni l'atrophie optique ne soient rapportés. Cependant, une rétinite pigmentaire est parfois mise en évidence, ainsi qu'un tremblement du chef tout à fait évocateur du diagnostic dans ce contexte, et qui pourrait en fait correspondre à un tremblement dystonique cervical. En raison d'un effet fondateur, l'AVED est la seconde ARCA la plus fréquente après la FRDA en Afrique du Nord [2].

L'effondrement systématique du taux sanguin de la vitamine E (< 2,5 mg/L et très souvent < 1 mg/L pour une norme entre 6 et 15 mg/L) oriente fortement le diagnostic

Confirmé par l'identification de mutations dans le gène *TTPA*, qui code pour la protéine de transfert de l' $\alpha$ -tocophérol [2, 10, 48, 49] impliquée dans le transfert dans les VLDL de la vitamine E.

La prise per os de vitamine E (Toco 500°) de façon quotidienne et chronique permettrait de ralentir l'évolution de la maladie voire de faire régresser certains symptômes neurologiques.

Dans notre étude 9 cas d'AVED, leur particularités cliniques paracliniques et évolutives concordent avec les résultats de plusieurs séries sur les AVED notamment la série tunisienne de Ghada el euch Fayach et al [10] sur les ataxies cérébelleuses secondaire à un déficit en vitamine E ainsi que l'étude norvégienne faite par Areej elkamil et al sur les AVED [50] et aussi la série marocaine de Benomar et al [49].

**Tableau XIII : Données cliniques des AVED dans la littérature Maghrébine**

	Benomar Maroc 2002 [50] N=13	el euch Fayach Tunisie 2014 [10] N=76	Notre série N=9
Age moyen du patient au moment du diagnostic	19,69ans	24,2ans	20ans
Sexe ratio	H=6 F=7 sexe ratio=0,85	1,24	0,8
Age moyen de début de la maladie	13,8ans	13,2ans	13,1ans
Troubles de l'équilibre%	100	100	100%
Dysarthrie%	-	61,8	77,7
Tremblement%	18,18	40,8	28,5
ROT abolis%	-	94,7	66,6
Signe de Babinski%	27,2	85,5	66,6
Troubles de la sensibilité profonde	-	67,1	55,5%
Nystagmus%	-	-	11,1
Pied creux%	-	50	33,3
Scoliose%	-	22,1	11,1
Rétinite pigmentaire%	27,2	4	33,3
Neuropathie sensitive%	62,5	44	44,4

#### 4. Ataxie télangiectasie

L'ataxie télangiectasie (AT) est une maladie rare dont la prévalence varie entre 1/40 000 et 1/100 000[51,52].

L'AT débute dans la grande majorité des cas avant l'âge de cinq ans, et souvent avant trois ans et correspond probablement à la deuxième ARCA la plus fréquente après la FRDA en Europe [12,53]. Une ataxie cérébelleuse peut être décelée lors de l'acquisition de la marche.

Une authentique AOM est également mise en évidence, de même que des télangiectasies péri-auriculaires et buccales ou des conjonctives oculaires (d'apparition parfois retardée), des mouvements choréiques et/ou dystoniques et une abolition des réflexes ostéotendineux, stigmata d'une neuropathie axonale sensitivomotrice [2,53, 54, 55, 56,57].

L'IRM cérébrale révèle une atrophie cérébelleuse à prédominance vermienne dans la majorité des cas [2].

Les patients sont généralement confinés au fauteuil roulant dès l'âge de 12 ans et décèdent vers l'âge de 20 ans comme les cas de notre étude. Les enfants AT sont sujets à des infections récurrentes principalement naso-sinusiennes et bronchopulmonaires qui font la gravité de cette pathologie et qui sont liées à un déficit de l'immunité tant humorale que cellulaire. Une prédisposition accrue aux cancers et notamment aux hémopathies (lymphomes, leucémies) et également caractéristique de l'AT [2,64].

Des formes débutant plus tardivement sont décrites, volontiers associées à un syndrome parkinsonien ou à une atteinte de la corne antérieure de la moelle épinière et à une moindre Propension aux infections itératives et aux cancers [58].

Cette pathologie se distingue sur le plan biologique par l'élévation franche et quasi constante du taux sérique de l'alphafoetoprotéine (AFP) dont la physiopathologie n'est pas

Elucidée . Un déficit de l'immunité cellulaire portant sur les lymphocytes CD4 et CD8 et humorale, concernant les immunoglobulines Ig A ou G est habituellement constaté.

Le caryotype met en évidence des remaniements chromosomiques, le plus souvent des translocations t(7-14) [51]. Le gène responsable, qui ne comporte pas moins de 66 exons [59] est ATM et code pour la protéine ataxia telangiectasia mutated (ATM), une kinase impliquée dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN et qui phosphoryle Nbs1 et Mre11, deux protéines du complexe Mre11/Rad50/Nbs1. ATM joue également un rôle dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire. Il a été avancé que l'accumulation de lésions de l'ADN liée à la perte de fonction d'ATM serait responsable d'une activation chronique des systèmes de réparation de l'ADN entraînant une déplétion des ressources énergétiques cellulaires et une perturbation de l'homéostasie

énergétique de la cellule [60]. Les mutations d'ATM correspondent le plus souvent à des mutations homozygotes tronquantes responsables d'une absence complète d'expression de la protéine ATM et du phénotype classique de la maladie. Dans 10 à 15% des cas, un autre type de mutation est détecté à l'origine d'un tableau moins sévère avec un début plus tardif, une évolution plus lente et l'absence de certains signes cardinaux.

Un traitement spécifique pour AT n'est pas disponible. Actuellement, l'utilisation de greffes de thymus, les hormones thymiques et greffe de moelle osseuse n'a pas conduit à une amélioration, il n'y a pas de preuve que la thérapie nutritionnelle supplémentaire spécifique est bénéfique [2, 61, 62].

L'AT est une maladie incurable, plus de 50% des patients présentent des infections respiratoires récurrentes, et beaucoup du reste peuvent développer des tumeurs malignes, comme la leucémie ou le lymphome [2, 17, 61, 62].

La médiane de survie de 19–25 ans (large gamme) avec les décès dus au cancer et à l'insuffisance respiratoire [2, 17, 61, 62].

**Tableau IXV: Particularités cliniques et biologiques de l'AT**

	Hussein 2003 Maroc N=10cas [17]	Chaouki 2008 Maroc N=4 [62]	Tilouch 2010 Tunisie N=9 [16]	Notre série N=4
Troubles de l'équilibre et de la marche %	100	100	88,8	100
Infections respiratoires à répétition %	70	100	100	75
Apraxie oculomotrice %	–	–	–	50
Télangiectasies %	80	100	100	100
Neuropathie sensitivo-motrice %	–	25%	–	50
Alpha foetoprotéine élevée %	90	100	66,6	75
IgA basse %	50	100	55,5	75%
BRONCHECTASIE ou DDB %	70	50%	100	75

## **5. Abêtalipoprotéinémie (ABL)**

L'ABL est une ARCA particulièrement rare qui débute en période néo-natale par des diarrhées, des vomissements ainsi qu'une prise pondérale insuffisante résultant d'une malabsorption [2,64].

Des symptômes neurologiques et visuels qui peuvent volontiers mimer la FRDA surviennent entre 6 et 12 ans si aucune supplémentation en vitamine E n'a été introduite préalablement. Une rétinite pigmentaire peut être classiquement mise en évidence.

De nombreuses anomalies biologiques peuvent être constatées, comme l'abaissement des vitamines A, E et K, du cholestérol, des triglycérides, une absence des lipoprotéines du groupe b et une acanthocytose.

L'ABL est liée à des mutations du gène *MTP* codant la protéine de transfert des triglycérides microsomale qui joue un rôle dans la sécrétion par le foie du VLDL[2,65] Le traitement de l'ABL est basé sur une supplémentation vitaminique massive (jusqu'à 150 mg/kg par jour en trois prises à cause de la malabsorption) combinée à une réduction des graisses alimentaires [64,66].

## **6. Autres formes d'ataxies cérébelleuses héréditaires non diagnostiqués dans cette série :**

### **6.1. Les ataxies avec AOM de type 1 et de type 2 (AOA1 et AOA2)**

L'ataxie avec AOM de type 1 (AOA1) est une ARCA qui débute vers l'âge de sept ans. L'ataxie avec atrophie cérébelleuse est associée à une choréo-dystonie qui peut parfois dominer le tableau clinique initialement avant de régresser progressivement, un retard mental, une polyneuropathie sensitivomotrice axonale particulièrement sévère [2,67].

L'AOA1 confine généralement les patients au fauteuil aux alentours de 18 ans. Il existe deux biomarqueurs dans cette affection : l'hypoalbuminémie et l'élévation du LDL-cholestérol,

inconstantes, décelées chez la majorité des patients mais le plus souvent après plusieurs années d'évolution de la maladie. L'AOA1 est liée à des mutations du gène *APTX* qui code pour l'apratatine jouant un rôle primordial dans la réparation des cassures simple-brins de l'ADN [68].

L'ataxie avec AOM de type 2 (AOA2) débute vers 15 ans (entre huit et 25 ans) et combine une ataxie avec atrophie cérébelleuse, une polyneuropathie sensitivomotrice axonale, une véritable AOM chez 50 % des patients (avec ou sans dissociation oculocéphalique) et parfois un syndrome pyramidal ou des mouvements choréiques et/ou dystoniques [47, 69, 70, 71,72].

L'AFP est élevée chez presque tous les patients (30 mg/L en moyenne pour une norme inférieure à 7 mg/L) mais est parfois à la limite de la norme et peut dans certains cas ne s'élever qu'après quelques années d'évolution de la maladie, raison pour laquelle un contrôle de l'AFP à distance en cas de doute. La pathologie évolue vers une perte de la marche aux alentours de 30 ans.

Le gène en cause est *SETX* codant pour la senataxine qui est une hélicase impliquée dans la maturation et la terminaison des ARN [68, 73].

## **6.2. L'ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)**

L'ARSACS a été initialement décrite dans la région de Charlevoix-Saguenay au Québec, mais il est maintenant bien établi qu'elle existe dans de nombreuses autres régions du monde, et elle doit par conséquent être recherchée quelque soit l'origine géographique des patients.

L'ARSACS débute le plus souvent vers l'âge de deux ans mais parfois jusqu'à l'âge de dix ans. Le phénotype répond à une histoire naturelle de la maladie ponctuée d'abord par une paraplégie spastique qui s'aggrave progressivement, associée par la suite à une ataxie cérébelleuse puis à une polyneuropathie sensitivomotrice axonale remarquable par sa composante démyélinisante d'intensité intermédiaire (vitesse de conduction motrice du nerf médian vers 35 m/s) volontiers mise en évidence aux membres supérieurs [74,75,76].

La marche n'est en général perdue que vers l'âge de 40 ans. Il existe parfois un retard mental, et le fond d'œil peut mettre en évidence une anomalie très évocatrice correspondant à une hypertrophie des fibres myélinisées irradiant depuis le disque optique.

L'IRM cérébrale met en évidence une atrophie cérébelleuse portant principalement sur la portion antérosupérieure du vermis. Des hyposignaux linéaires situés dans le pont en T2 et FLAIR, semblent être particulièrement évocateurs de la maladie [76 ,77].

L'ARSACS est liée à des mutations du gène SACS qui code pour ce qui semble être une protéine chaperonne appelée saccine[2].

### **6.3. L'ataxie spino-cérébelleuse de début infantile (IOSCA)**

IOSCA est une ARCA très rare décrite à ce jour exclusivement en Finlande. Elle débute dès l'âge de un an et se caractérise par une maladresse et par une hypotonie cérébelleuses combinées à des postures et mouvements dystoniques des mains et de la face ainsi qu'une abolition des ROT [78], Vers l'âge de cinq ans peuvent apparaître une ophtalmoplégie et une surdité de perception de même qu'une neuropathie sensitive axonale qui s'aggrave rapidement. Par la suite, une atrophie optique puis une épilepsie prenant volontiers le masque d'un état de mal épileptique peuvent s'ajouter au tableau clinique. L'IRM cérébrale met en évidence une atrophie cérébelleuse puis pontocérébelleuse et qui touchera finalement la moelle épinière. L'IOSCA est due à des mutations du gène qui code pour Twinkle qui est une hélicase spécifique de l'ADN [2].

### **6.4. L'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 1**

L'ARCA1, aussi appelée ataxie de la Beauce a été récemment décrite [79] et correspond à une ataxie cérébelleuse débutant particulièrement tardivement, vers 32 ans en moyenne (entre 17 et 46 ans), d'évolution lente et peu invalidante au regard de l'ensemble des ARCA.

Le tableau est pur bien qu'il existe parfois une hyperréflexie ostéotendineuse et un signe de Babinski [74] Les saccades sont lentes et il existe, outre la poursuite saccadique, un nystagmus.

L'IRM cérébrale met en évidence une atrophie cérébelleuse diffuse alors que l'ENMG est dépourvu de toute anomalie [2].

ARCA1 est la conséquence de mutations dans le gène SYNE1 qui ne compte pas moins de 145 exons [79] et code pour syne1, également nommé nesprine1, qui pourrait jouer un rôle dans l'intégrité de l'architecture du cervelet mais aussi dans la fixation des noyaux des fibres musculaires en regard des jonctions neuromusculaires [80].

#### **6.5. L'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 2**

L'ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 2 (ARCA2), est due à des mutations d'ADCK3 (aussi appelé CABP1) qui code pour une kinase mitochondriale ancestrale et atypique impliquée dans la régulation indirecte de la synthèse du CoQ10 [81,82].

L'âge d'apparition de la maladie est variable, de quelques mois à dix ans

(en moyenne à quatre ans), celle-ci associant variablement une hypotonie et des chutes qui peuvent être inaugurales, une ataxie avec atrophie cérébelleuse, une intolérance à l'exercice, une hyperréflexie ostéotendineuse, des pieds creux, une épilepsie ou encore un stroke-like syndrome.

Les patients se plaignant d'une intolérance à l'effort présentent volontiers une élévation modérée des lactates dans le sang. Un déficit modéré en Coenzyme Q 10 a également été mis en évidence chez certains patients [81,82].

#### **6.6. La neuropathie sensitive ataxiante avec dysarthrie et ophtalmoparésie, le syndrome avec ataxie mitochondriale et l'ataxie spinocérébelleuse mitochondriale**

La neuropathie sensitive ataxiante avec dysarthrie et ophtalmoparésie (sensory ataxic neuropathy, dysarthria, ophtalmoplegia [Sando]), le syndrome avec ataxie récessive mitochondriale (mitochondrial recessive ataxic syndrome [MIRAS]) et l'ataxie spinocérébelleuse mitochondriale (mitochondrial spinocerebellar ataxia [MSCA]) semblent constituer, à la lumière de la littérature, les différents aspects d'une seule et même entité.

Le Sando, lié à des mutations du gène nucléaire codant la polymérase  $\gamma$  (POLG) [86], peut être à l'origine d'une ataxie cérébelleuse bien que l'ataxie puisse parfois n'être le fait que de la neuropathie sensitive [87]. Cette dernière peut revêtir l'aspect d'une neuropathie sensitive

pure ou parfois d'une axonopathie sensitive ou sensitivo-motrice. Les premiers symptômes apparaissent habituellement entre 30 et 60 ans et le tableau peut également comporter, de façon variable, une ophtalmoplégie, une dysarthrie, une dysphagie, des équivalents migraineux, une épilepsie ou encore une myopathie avec des fibres rouges déchetées [88]. Les mutations de la POLG entraînent une accumulation de délétions, de mutations et une déplétion de l'ADN mitochondrial ainsi qu'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Le MIRAS est également lié à des mutations de la POLG [89, 90] et débute entre 15 et 40 ans le plus souvent, et comporte outre l'ataxie, proprioceptive et/ou cérébelleuse, une polyneuropathie, une épilepsie et/ou des myoclonies, une dysarthrie et des troubles psychiatriques.

L'IRM cérébrale révèle fréquemment des hypersignaux T2 de la substance blanche du cervelet, parfois du thalamus ou, comme dans le Sando, une atrophie cérébelleuse légère.

#### **6.7. L'ataxia telangiectasia-like disorder**

Un phénotype extrêmement rare, proche de l'AT et appelé AT-like disorder a été décrit chez six familles dont trois saoudiennes, lié à des mutations dans le gène MRE11 [91]. La maladie débute entre un an et six ans par une ataxie cérébelleuse associée à une dysarthrie, un nystagmus, une AOM et des mouvements choréodystoniques de la face et des mains [92]. Une polyneuropathie sensitive modérée peut être mise en évidence. Il n'y a cependant ni télangiectasie ni élévation de l'AFP.

Le caryotype révèle parfois des cassures chromosomiques impliquant surtout les chr7 et 14. MRE11, qui possède à la fois une activité endonucléase et exonucléase, constitue l'un des éléments du complexe MNR impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN mais aussi dans le maintien des télomères et l'intégrité du génome [93, 94]

### 6.8. Autres formes d'ACAR

**Tableau XV : Principales caractéristiques cliniques, biologiques, neurophysiologiques et moléculaires des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives**

Maladie	Âge de début (moyenne)	Signes cliniques	Anomalies biologiques	Gène	Protéine	Référence
Salih ataxia	Petite enfance (avant 7 ans)	Épilepsie, retard mental et psychomoteur	-	KIAA0226	Rundataxin	[95]
Le syndrome de Marinesco-Sjögren	À la naissance	Cataracte bilatérale congénitale, myopathie, retard psychologique et développemental	Élévation des CPK dans le sang	SIL1	SIL1	[96]
Maladie de Niemann-Pick C	2-30	Ophthalmoplégie supranucléaire verticale, splénomégalie, dystonie, troubles cognitifs	Biopsie de peau : test à la filipine	NPC1 / NPC2	NPC1 / NPC2	[2]
Maladie de Wilson	5-35	Hépatopathie, dystonie, tremblement, parkinsonisme, anneau de Kayser-Fleischer, anémie hémolytique, ostéoporose, néphropathie tubulaire	Céruloplasminémie et cuprémie abaissées, cuprurie des 24 heures abaissée	ATP7B	Copper-transporting ATPase	[2]
L'ataxie spinocérébelleuse plus neuropathie 1	13-15 ans	Neuropathie axonale	Parfois légère élévation du LDL cholestérol ou hypoalbuminémie	TDP1	Tyrosyl-DNA-phosphodi-esterase	[97]
Les troubles congénitaux de la glycosylation de type 1A	Congénital	Retard mental, rétinite pigmentaire, déformation thoracique, épilepsie, atrophie cérébelleuse	Isoélectrophorèse de la transferrine perturbée	PMM2	Phosphoman-nomutase	[2]
Ganglio-sidose GM2 de début tardif	15-45	Paraplégie spastique, dystonie, épilepsie, déclin cognitif, psychose, pathologie de la corne antérieure	Déficit en hexosaminidase A (Tay-Sachs) / déficit en hexosaminidase A + B (Sandhoff)	HEXA (Tay-Sachs) / HEXB (Sandhoff)	HEXA (Tay-Sachs) or HEXB (Sandhoff)	[2]

**Tableau XV : Principales caractéristiques cliniques, biologiques, neurophysiologiques et moléculaires des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives « suite »**

Maladie	Âge de début (moyenne)	Signes cliniques	Anomalies biologiques	Gène	Protéine	Référence
Neuropathie périphérique, surdité, ataxie cérébelleuse, rétinite pigmentaire et cataracte	15 (4-37)	Surdité de perception, neuropathie démyélinisante, cataracte, rétinite pigmentaire, signes pyramidaux	-	ABHD12	ABHD12	[98]
Maladie de Refsum	10-20 ans	Rétinite pigmentaire, surdité de perception, neuropathie démyélinisante	Acide phytanique élevé dans le sang	PhyH / PEX7	Phytanoyl-CoA hydroxylase / PEX7	[99,100]
Xanthomatose cérébro-tendineuse	Enfance	Ataxie spastique,	Cholestanol élevé dans le sang	CYP27	Sterol 27 hydroxylase	[2]

## **7. les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD)**

Aucun cas d'ACAD n'a été diagnostiqué dans notre série.

Dans le groupe des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD) de type I (ataxie cérébelleuse, ophtalmoparésie, atrophie optique, démence, syndrome extrapyramidal), la présence d'une PNP est fréquente (70 % dans une série de 27 patients atteints de SCA de type 1, 2, 3, 6 et 7 liées à une expansion CAG [101,102], mais le si ge lésionnel est variable et discuté : il s'agit le plus souvent d'une axonopathie sensitive ou sensitivomotrice [103] mais parfois d'une neuropathie, qu'il s'agisse d'une atteinte de la CA et/ ou d'une pathologie des GRP. Une atteinte de la CA ou des GRP est en accord avec la physiopathologie de ces affections liées à une expansion poly Q touchant primitivement le noyau. Dans SCA1, il existe souvent une amyotrophie et une altération de la sensibilité superficielle et profonde, ainsi qu'une hyperréflexie ostéotendineuse et qu'une hypom trie des saccades oculaires. Une PNP axonale sensitive ou sensitivomotrice est détectée chez 50 % des patients. Les vitesses de conduction

sont habituellement plus basses que dans les autres SCA et une atteinte de la CA et/ou une pathologie des GRP peuvent être rencontrées. Une PNP, habituellement axonale sensitive ou sensitivomotrice, est mise en évidence chez 80 % des patients atteints de SCA2 qui présentent habituellement une hyporéflexie ostéotendineuse, en plus de l'ataxie avec atrophie pontocérébelleuse et du ralentissement des saccades oculaires. Cependant, une atteinte de la CA ou des GRP peut aussi être retrouvée dans SCA2. Dans SCA3, ou maladie de Machado-Joseph qui est la SCA la plus fréquente, une PNP axonale sensitive ou sensitivomotrice est décelée chez 75 % des patients, bien qu'une atteinte de la CA ou des GRP puissent là aussi être mise en évidence. L'existence et la sévérité de la PNP dépendent de l'âge du patient et non de l'âge de début des symptômes, de la durée d'évolution de la maladie ou de la taille de l'expansion CAG. Une PNP, qui peut s'avérer sévère bien qu'inconstante, a été décrite chez les patients SCA4. Une PNP légère a été identifiée chez quelques patients SCA6 (ADCA de type II, ataxie cérébelleuse pure) et SCA7 (ataxie et dystrophie maculaire progressive).

Dans les ADCA du groupe IV (ataxie cérébelleuse plus autre signe neurologique), la SCA18 est caractérisée par l'association d'une ataxie cérébelleuse et d'une PNP axonale sensitivomotrice, alors que les patients SCA25 présentent une PNP axonale sensitive en plus de l'atteinte cérébelleuse.

D'autres pathologies que les SCA peuvent se présenter sous la forme d'une ataxie se transmettant sur le mode autosomique dominant. Ainsi, des mutations dans le gène nucléaire codant pour OPA1 peuvent être responsables, outre l'atrophie optique de transmission autosomique dominante, d'une surdité, d'une ataxie cérébelleuse associée à une PNP axonale sensitivomotrice et d'une ophtalmoplégie externe progressive.

**Tableau XVI: Principales caractéristiques cliniques, biologiques, neurophysiologiques et moléculaires des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes**

Maladie	Chromosome	Gène ou locus	Nature des mutations	Localisation des mutations	Signes cliniques	Références
<b>Expansions CAG/Polyglutamine codantes</b>						
SCA1	6p23	ATXN1	Expansion CAG	5'codant	Atteinte multisystémique	[104, 105,106,107]
SCA2	12q24	ATXN2	Expansion CAG	5'codant	Atteinte multisystémique saccades lentes, PNP, tremblement de repos, myoclonus, démence	[105,107,108, 104]
SCA 3	14q24.3-q31	MJD1	Expansion CAG	3'codant	diplopie nystagmus, PNP, signes pyramidaux, parkinsonisme, dystonie, rigidité	[104,105,106]
SCA6	19p13	CACNA1A	Expansion CAG	3'codant	Ataxie relativement pure	[104,105,106, 109]
SCA7	3p21.1-p12	ATXN7	Expansion CAG	5'codant	Baisse de l'acuité visuelle, signes pyramidaux	[104,105,106]
SCA17	6q27	TBP	Expansion CAG	5'codant	démence, symptômes psychiatriques, spasticité parkinsonisme, dystonie, chorée	[104,105,106]
DRPLA	12p13.31	ATN1	Expansion CAG	Codant	démence, épilepsie, myoclonus, chorée, dystonie	[ 104,105, 106 ]
<b>Expansions non codante</b>						
SCA8	13q21	ATXN8OS/ATXN8	Transcription bidirectionnelle (CTG non codant et CAG codant)	Codant et non codant	Ataxie cérébelleuse pure	[105,109]

**Tableau XVI: Principales caractéristiques cliniques, biologiques, neurophysiologiques et moléculaires des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes « suite »**

Maladie	Chromosome	Gène ou locus	Nature des mutations	Localisation des mutations	Signes cliniques	Références
SCA10	22q13	E46L	Expansion ATTCT	Intron	Ataxie pure épilepsie	[105,110]
SCA12	5q31-q33	PPP2R2B	Expansion CAG	5'UTR	Atteinte multisystémique tremblement, signes pyramidaux, parkinsonisme, démence	[105]
SCA31	16q21	BEAN-TK2	Expansion TGGAA	Intron	Ataxie pure, début tardif	[105]
<b>Mutations conventionnelles</b>						
SCA5	11q13	SPTBN2	Faux sens	délétion en phase Codant	Ataxie cérébelleuse pure	[105,111,112]
SCA11	15q15.2	TTBK2	DCL	Codant		[105,113]
<b>Gènes connus</b>						
SCA13	19q13.3-q13.4	KCNC3	Faux sens	Codant	Retard mental	[105]
SCA14	19q13.4	PKCG	Faux sens	Codant	myoclonus, tremblement, atteinte cognitive	[105,114]
SCA15/ 16	3p26-p25	ITPR1	16 Faux sens	délétion Codant	atteinte cognitive, signes pyramidaux	[105,115,116]
SCA20 – Pure	11p13-q11	Large duplication	Duplication	-	dysarthrie, dysphonie spasmodique, tremblement	[105]
SCA27	13q34	FGF14	Faux sens, DCL	Codant	Début précoce, tremblement d'attitude, dyskinésies, PNP, troubles cognitifs	[105]
SCA28	18p11	AFG3L2	Faux sens	Codant	Ophtalmoplégie, ptosis, signes pyramidaux	105, 117,118]

### Autres ACAD

- SCA4 : Neuropathie sensitive, signes pyramidaux
- SCA18 : Neuropathie sensitive et motrice
- SCA19 : Retard mental
- SCA21 : Retard mental
- SCA23 : Ataxie cérébelleuse pure \_ dysarthrie, saccades lentes
- SCA25 : Neuropathie sensitive
- SCA34 : Ataxie cérébelleuse pure\_ erythrokeratodermie

## V. Traitement des ataxies cérébelleuses héréditaires

Dans la littérature, Le traitement de la FRDA est basé conjointement sur l'orthophonie, la kinésithérapie et l'administration d'idébénone, analogue du coenzyme Q10 qui pourrait avoir un rôle sur la masse ventriculaire gauche à la posologie de 5 à 10 mg/kg par jour [2, 38,39].mais dont l'efficacité sur la composante cardiologique ou neurologique de la maladie reste controversée [40]. En effet, les études les plus récentes, notamment celles évaluant l'effet des fortes doses d'idébénone n'ont pas permis de mettre en évidence une telle efficacité.

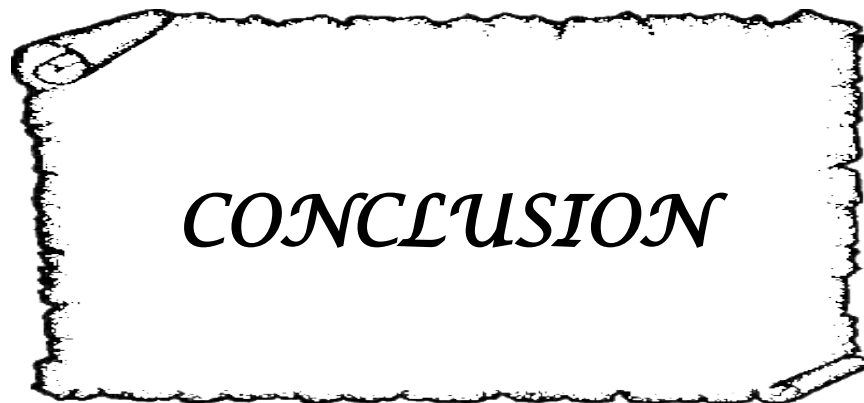
Dans notre série les patients sont mis à défaut sous vitamine E par manque de moyen, juste 2 patients mis sous idébénone sans amélioration clinique.

Pas de traitement curatif disponible pour les AT actuellement. L'utilisation de greffes de thymus, les hormones thymiques et greffe de moelle osseuse n'a pas conduit à une amélioration, il n'y a pas de preuve que la thérapie nutritionnelle supplémentaire spécifique est bénéfique [2, 61,62].

Les patients de notre série ayant une AT sont mis sous rééducation motrice et phonatoire, sous antibiothérapie pour les infections respiratoires.

La prise per os de vitamine E (Toco 500°) de façon quotidienne et chronique permettrait de ralentir l'évolution des AVED voire de faire régresser certains symptômes neurologiques.

Le traitement de l'ABL est basé sur une supplémentation vitaminique massive (jusqu'à 150 mg/kg par jour en trois prises à cause de la malabsorption) combinée à une réduction des graisses alimentaires [2,78].



***CONCLUSION***

L'étude rétrospective des cas d'ACH au service de neurologie de CHU de Marrakech ainsi que l'analyse de la littérature nous permettent de rappeler les constatations suivantes :

- Les ataxies autosomiques récessives sont l'entité la plus fréquente des ataxies cérébelleuses héréditaires, dominée par la maladie de Friedreich
- Le syndrome cérébelleux est le symptôme le plus fréquent, associé à des signes neurologiques et extra neurologiques.
- Le phénotype clinique et le type de neuropathie périphérique permettent une orientation étiologique des ataxies cérébelleuses héréditaires
- Les études génétiques permettent de mettre en évidence les types d'ataxies, mais restent manquantes dans notre étude.

A l'issue de cette étude, les ataxies cérébelleuses héréditaires sont un motif d'hospitalisation qui n'est pas rare à Marrakech, dominées par les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives.

Une étude prospective multicentrique s'avère nécessaire pour mieux étayer les aspects épidémiologiques, génétiques et étiologiques cas d'ataxies cérébelleuses héréditaires dans notre pays.



## Annexe 1 :

### Fiche d'exploitation : ataxies cérébelleuses héréditaires

#### ❖ Identité :

-Numéro de la fiche

-Sexe : M :  F :

- Age

-Résidence :

-Niveau scolaire : illettré :  coranique :  primaire : secondaire :  univ :

-Niveau socio économique : bas :  moyen :  élevée :

-Adresse :

-Tel :

#### ❖ Données cliniques

##### • Antécédents :

##### ➤ médicaux :

Grossesse bien suivie                    oui                     non

Accouchement sans inciden    oui                     non

Vaccination selon le PNI            oui                     non

Diabète :                                    oui                     non

HTA :                                        oui                     non

Tuberculose :                            oui                     non

Cardiopathie :                            oui                     non

Maladie de système :                oui                     non

Dysthyroïdie :                            oui                     non

Autres :

Chirurgicaux :

##### ➤ Toxico-allergiques :

Prise médicamenteuse:                    oui                     non

Tabagisme chronique:                    oui                     non

Ethylisme chronique:                    oui                     non

##### ➤ Familiaux :

Cas similaires dans la famille :    oui                     non

Consanguinité des parents :    oui                     non                     degré :

##### • Motif de consultation :

##### • Histoire de la maladie :

-Date de premier symptôme :

-Date de première consultation :

-Mode de survenue :


progressive:                                oui                     non

##### • Signes neurologiques révélateurs :

Troubles de l'équilibre:                    oui                     non



- Reste du bilan :
  - Hémmogramme
  - Bilan infectieux
  - Bilan lipidique
  - Fonction rénale
  - TSH us
  - Glycémie
  - Echo\_ cœur
  - Radio du rachis
  - Dosages vitaminiques :
    - Vit E
    - Biologie moléculaire
    - Autres
- Prise en charge :
  - Rééducation
  - Vitamine E
  - Idébenone
  - Coenzyme Q10
  - Antibiothérapie
  - Autres
- Evolution :
  - Favorable
  - Aggravation
  - Stationnaire



***RÉSUMÉS***

## Résumé :

**Introduction :** Les ataxies cérébelleuses héréditaires regroupent des maladies neurodégénératives à la fois rares, complexes et hétérogènes débutant insidieusement, le plus souvent avant l'âge de 30 ans, s'aggravant de façon progressive et à l'origine d'un handicap majeur. Peu d'études réalisées au Maroc.

**Objectif :** Evaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des ataxies cérébelleuses héréditaires au service de neurologie, au CHU Mohammed VI de Marrakech.

**Patients et méthodes :** C'est une étude rétrospective des dossiers de 40 cas d'ataxie cérébelleuse héréditaire colligés au service de neurologie de CHU Mohamed VI de Marrakech, durant une période de 11 ans.

**Résultats :** 40 patients ont été inclus dans cette étude dont 19 cas de maladie de Friedreich, 9 cas d'ataxie par déficit en vitamine E, 4 cas d'ataxie télangiectasie, 4 cas d'ataxie par déficit en Apo lipoprotéine A et 4 cas par déficit en Apo lipoprotéine B. Aucun cas d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante. L'âge moyen des patients était de 21,3 ans avec une répartition presque égale entre les deux sexes (sexe ratio 1,1). L'âge moyen de début des symptômes était de 14,2 ans. Le délai de consultation variait de 3 ans à 15 ans. La consanguinité était constatée chez 82,5 % patients avec 47,5 % des cas similaires dans la famille. Le mode d'installation était progressif chez tous les patients. La présentation clinique était multisymptomatique dominée par les troubles de l'équilibre et de langage. Un syndrome cérébelleux était présent chez tous les patients associé à des signes neurologiques et extraneurologiques. Un syndrome dysmorphique était observé, fait de pied creux chez 52,5 % des patients et scoliose chez 25 % des patients. Des télangiectasies étaient constatées chez 4 patients ayant une ataxie télangiectasie. Une atrophie optique était objectivée chez 4 patients

ayant une ataxie de Friedreich. Une rétinite pigmentaire était diagnostiquée chez 3 patients ayant une ataxie par déficit en vitamine E. L'IRM encéphalique a mis en évidence une atrophie cérébelleuse chez 35 % des patients, une atrophie bulbo-spinale chez 30 % des patients et elle était normale chez 35 % des patients. L'ENMG a objectivé une neuropathie périphérique sensitive pure chez 50 % des cas, une neuropathie sensitivo motrice axonale chez 2 cas. La vitamine E était basse chez 37,5 %, l'AFP et IgA étaient diminués chez 3 patients ayant une ataxie télangiectasie. Un traitement symptomatique instauré chez tous les patients. L'évolution était marquée par une aggravation de la symptomatologie chez 12 patients, stationnaire chez

10 patients, favorable chez 8 patients ayant une ataxie par déficit en vitamine E, et 3 décès dont 2 cas ayant une ataxie télangiectasie.

**Conclusion :** A l'issue de cette étude, les résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues des ataxies cérébelleuses héréditaires.

## Abstract

**Introduction:** The inherited cerebellar ataxias include neurodegenerative diseases. They are complex, rare and heterogeneous that usually started before the age of 30 and progressively worsening and causing a major handicap. Few studies have been conducted in Morocco.

**Objective:** Evaluating the epidemiological and clinical profiles of patients with hereditary cerebellar ataxia diagnosed in Marrakech's neurology department, as well as the paraclinical investigations, therapeutic modalities and their outcomes.

**Patients and methods:** It is a retrospective analysis of 40 cases of inherited cerebellar ataxia collected at the neurology department of Mohammed VI university hospital in Marrakech, over a period of 11 years. We compared these results with literature data.

**Results:** 40 patients were included in this study, in which 19 cases were Friedreich ataxia ,9 cases of vitamin E deficiency,4 cases of ataxia telangiectasia ,4 cases of ataxia deficiency in Apo lipoprotein A, and 4 cases of ataxia deficiency in Apo lipoprotein B. No cases of autosomal dominant cerebellar ataxia. The average age was 21,3 years old, with an almost equal distribution between the sexes (sex ratio 1.1). The average age at onset of symptoms was

14.2 years old. The average time between the pathology's onset and the first consult varied between 3 years and 15 years. The consanguinity was found in 82, 5% with 47.5% of similar cases in the family. A gradual onset of the symptoms was noted in all patients. The clinical presentation was multisymptomatique dominated by balance disorders and language disturbances. A cerebellar syndrome was present in all patients associated with neurological and extra neurological signs. A dysmorphic syndrome was observed, with hollow foot in 52, 5% of patients and scoliosis in 25% of patients. Telangiectasias were observed in 4 patients with ataxia telangiectasia. Optic atrophy was objectified in 4 patients with Friedreich's ataxia. Retinitis pigmentosa was diagnosed in 3 patients with ataxia by deficiency of vitamin E. The MRI brain

revealed a cerebellar atrophy in 35% of patients, bulbo-spinal atrophy in 30% patients and was normal in 35% of patients. The ENMG objectified pure sensory peripheral neuropathy in 50% of cases, sensory motor axonal neuropathy in 2 cases. Vitamin E was low at 37.5%; AFP and IgA were decreased in 3 patients with ataxia telangiectasia. A Symptomatic treatment was initiated in all patients. The evolution was marked by a worsening of symptoms in 12 patients, was stationary in 10 patients, clinical improvement of gait disturbance was observed in 8 patients with ataxia with vitamin E deficiency, and 3 deaths, in 2 cases of ataxia telangiectasia.

**Conclusion:** Our results were globally consistent with the literature data and the well-established characteristics of hereditary cerebellar ataxia.

## ملخص

**مقدمة:** أمراض الرنج المخيخي الوراثية هي أمراض نادرة ومعقدة وغير متجانسة ، تنتج عن ضمور الجهاز العصبي ، عادة تبدأ بشكل بطيء قبل سن الثلاثين ، وتتدهور الحالة بشكل تدريجي لتسبب إعاقة كبيرة في حياة المريض. الدراسات المنجزة في المغرب لازالت قليلة العدد.

**الهدف:** تقييم وبائي و سريري و تقييم الجوانب العلاجية و التطورية للمرضى الذين يعانون من أمراض الرنج المخيخي الوراثية التي تم تشخيصها في قسم أمراض الأعصاب بمراكش. الوسائل المنهجية قمنا بتحليل بأثر رجعي ل 40 حالة تم تشخيصها في قسم امراض الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش لمدة 11 عاما.

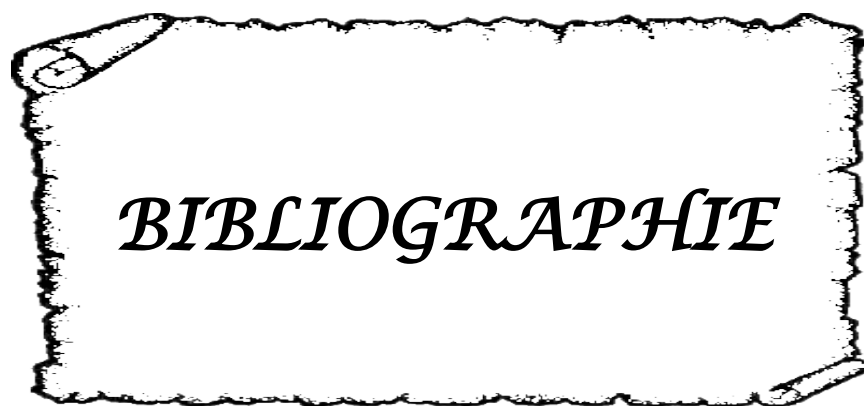
**النتائج:** شملت هذه الدراسة 40 حالة من بينها 19 حالة مرض فريدريك، 9 حالات ناتجة عن نقص فيتامينE، 4 حالات للترنج مع توسع الشعريات، 4 حالات ناتجة عن نقص في أبو بروتين الذهني (أ) و4 حالات مع نقص في أبو بروتين الذهني (ب).

كان متوسط سن ظهور الأعراض 14.2 سنة. وتراوحت الفترة الفاصلة بين ظهور الأعراض و المشورة الطبية ما بين 3 إلى 15 سنة. وقد لوحظ زواج الأقارب في 5, 82 ٪ من الحالات، مع وجود حالات مماثلة في الأسرة في 47.5 ٪ من الحالات.و بدأت الأعراض الافتتاحية بشكل تدريجي في جميع الحالات. شكلت اختلالات المشي ومشاكل النطق أكثر العلامات بروزا لهذا المرض. وتواجدت أعراض متلازمة الرنج عند جميع المرضى مرتبطة مع أعراض عصبية و غير عصبية تشكلت في تشوهات خلقية أبرزها تجوف القدم عند 5، 52٪ من الحالات، جنف في 25٪ من الحالات، توسع الشعريات عند 4 مرضى يعانون من الترنج مع توسع الشعريات، ضمور العصب البصري في 4 حالات مع ترنج فريدريك، و التهاب الشبكية الصباغي عند 3 مرضى يعانون من ترنج ناتج عن نقص فيتامين E.

اظهر التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ ضمور المخيخ عند 35٪ من المرضى، ضمور العمود الفقري في 30٪ من الحالات وكان طبيعيا في 35٪ من الحالات. كشف التخطيط العضلي اعتلال الأعصاب المحيطية الحسية في 50٪ من الحالات ، والحسية الحركية في حالتين. وكان هناك انخفاض في فيتامين E عند 37.5٪ من الحالات. تمثل العلاج الطبي في علاج الأعراض لعدم وجود علاج محدد و فعال لهذا المرض. تتبع الحالة التطورية كشفت

عن تفاقم الأعراض عند 12 مريضا ، وقد لوحظ تحسن اضطراب المشي عند 8 مرضى مع الترنح الناتج عن نقص فيتاميني، توفي 3 مرضى من بينهم اخوين مصابان بالترنح مع توسع الشعريات.

الخاتمة : بعد هذه الدراسة، كانت نتائجنا تتفق عموما مع البيانات العالمية والخصائص المعروفة عن أمراض الرنح المخيخي الوراثية.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Fogel BL, Perlman S.**  
Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6(3):245–57.
2. **M. Anheim.**  
Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives.  
*Pratique Neurologique FMC* 2011; 2 : 237–249.
3. **Luis Ruano, Claudia Melo b M. Carolina Silva c Paula Coutinho,**  
The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia:A Systematic Review of Prevalence Studies.  
*Neuroepidemiology* 2014;42:174–183.
4. **Alexis brice.**  
Ataxie de friedreich.  
*Encyclopédie Orphanet*, octobre 2004.
5. **Cosse.M,Shmitt.M, campuzano.V,et al.**  
Evolution of the Friedreich’s ataxia trinucleotide repeat expansion founder affect and pre mutation,proc Natl ACAD  
*Sci USA* 1997;94(14):7452–7.
6. **Coutinho .P.**  
Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population –based prevalence study *JAMA*.  
*Neurol* 2013, 700;746–755.
7. **Joo.Be, Lee.CN, Park Kw.**  
Prevalence rate Korea .  
*cerebellum* 2012, 11:733–738.
8. **Farghali,et al:**  
Epidemiology of cerebellar ataxia in Al kharga district New valley. (Egypt).  
*Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*2010; 47: 527–532.
9. **Wahiba H, Ali Pacha L, HamadoucheT et al.**  
Molecular and clinical study of a cohort of 110Algerian patients with autosomal recessive ataxia.  
*BMC Medical Genetics* (2015) 16:36;1–12.

10. **El Euch–Fayache G, Bouhlal Y, Amouri R, Feki M, et al.**  
Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency.  
*Brain* 2014; 137; 402–410.
11. **Wedding I, Kroken M, Pilar Henriksen S, Selme K et al.**  
Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study.  
*Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:108;1–17
12. **Anheim M, Fleury M, Monga B, et al.**  
Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive Progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management,  
*Neurogenetics* (2010) 11:1–12.
13. **Harding et al.**  
Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features.  
*Brain* (1981), 104,589–620
14. **Schulz JB, Boesch S, Burk et al:**  
Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: an European perspective
15. **Francesc Palau, Carmen Espinós.**  
Autosomal recessive cerebellar ataxias,  
*Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006, 1:47
16. **Tilouche S, Boughamoura L, Babay M, Soyah N, et al.**  
L'ataxie télangiectasie :à propos de 9 observations.  
*Archive de pédiatrie* vol 17, issue 6, supplement, June 2010, Pages 159.
17. **Hussein M.**  
Ataxie télangiectasie.  
Thèse de médecine, université Hassan II, thèse n° 84, 2003
18. **Berciano J, Infante J, Garcia A, Polo JM, Volpini V, Combarros O.**  
Very late-onset Friedreich's ataxia with minimal GAA1 expansion mimicking multiple system atrophy of cerebellar type.  
*Mov Disord* 2005;20:1643–5.

19. **Labauge P.**  
Very late onset Friedreich's presenting as spastic tetraparesis without ataxia or neuropathy.  
Neurology 2002;58:1136
20. **Dupre N, Gros-Louis F, Chrestian N, Verreault S, Brunet D, de Verteuil D, et al.**  
Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1.  
Annals of neurology 2007;62:93-8.
21. **Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, Fox MA, Laurent S, Verreault S, et al.**  
Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia.  
Nature genetics 2007;39:80-5.
22. **Harding AE, Hewer RL.**  
The heart disease of Friedreich's ataxia: a clinical and electrocardiographic study of 115 patients, with an analysis of serial electrocardiographic changes in 30 cases.  
The Quarterly journal of medicine 1983;52:489-502.
23. **Koenig M, Mandel JL.**  
Deciphering the cause of Friedreich ataxia.  
Curr Opin Neurobiol 1997;7:689-94.
24. **Palau F.**  
Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis.  
Int J MOL Med, 2001 Jun;7(6):581-9.
25. **Charles P, Azulay P, Meissner M, Rai M, et al.**  
Etude comparative du phénotype et du génotype des maladies de Friedreich typiques, de début tardif, et de début très tardif.
26. **Pascale ribai, Md Françoise et al.**  
Neurological, cardiological and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia.  
arch neurol 2007 /vol64
27. **Reetz K, Dogan M, Costa A, Dafotakis M, et al.**  
Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data.  
Lancet Neurol 2015 Feb;14(2):174-82.

28. **Fahey MC, Corben L, Collins V, Churchyard AJ, Delatycki MB.**  
How is disease progress in Friedreich's ataxia best measured? A study of four rating scales.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 78(4):411–413.
29. **Cavalier L, Ouahchi K, et al.**  
Ataxia with Isolated Vitamin E Deficiency: Heterogeneity of Mutations and Phenotypic Variability in a Large Number of Families.  
*Am. J. Hum. Genet.* 62:301–310, 1998.
30. **Francoise Pousset, Lise Legrand, Marie Lorraine Monin, et al.**  
A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia.  
*JAMA Neurol.* 2015;72(11):1334–1341.
31. **Personeni E, Meillet L, Arbey AS, Schillo F, Penfornis A.**  
Le diabète, une complication pas si rare de l'ataxie de Friedreich, *CHU de Besançon*, Besançon, France.  
*Annales d'endocrinologie* . 2013 ;VOL 74,4 ;page 404.
32. **Kim JS, Whan Cho J, et al.**  
Hereditary Cerebellar Ataxias: A Korean Perspective,  
*J Mov Disord* 2015;8(2):67–75.
33. **Campuzano V, Monterminé et al.**  
Friedreich ataxia, autosomal recessive disease caused by intronic GAA tripelet repeat expansion.  
*Science (New York)* 1996;271(5224).
34. **Cossee M, Durr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P et al.**  
Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes.  
*Annals of neurology* 1999;45:200–6.
35. **Rotig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D, et al.**  
Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia.  
*Nature genetics* 1997;17:215–7.
36. **Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al.**  
Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia.  
*N Engl J Med* 1996;335(16):1169–75.

37. **Filla A, DeMichele G, Caruso G, Marconi R, Campanella G.**  
Genetic data and natural history of Friedreich's disease: a study of 80 Italian patients.  
J Neurol.1990;237(6):345-51.
38. **Marioti, Solari et al.**  
Idebenone treatment in Friedreich patients.  
neurology,2003.60(10:1676-9)
39. **Rustin P, Vonklest, Retzow et al,**  
Effect of idebenone on cardiomyopathie in Friedreich ataxia,a preliminary study.  
Lancet 1998,354(9177):477-9.
40. **Di Prospero, et al.**  
Neurological effect of hight dose idebenone in patients with Friedreich ataxia :à  
randomized placebo controlled trial.  
Lancet neurol 2007,6(10):878-86.
41. **Schols L, Amoiridis G, Przuntek H, Frank G, Epplen JT, Epplen C.**  
Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics.  
Brain.1997;120(Pt 12):2131-40.
42. **Lamont PJ, Davis MB, Wood NW.**  
Identification and sizing of the GAA trinucleotide repeat expansion of Friedreich's ataxia  
in 56 patients. Clinical and genetic correlates.  
Brain. 1997;120(Pt 4):673-80.
43. **Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, et al.**  
Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population.  
Am J Med Genet. 1999;87(2):168-74.
44. **McCabe DJ, Ryan F, Moore DP, McQuaid S, King MD, Kelly A, et al.**  
Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical  
Friedreich's ataxia.  
J Neurol. 2000;247(5):346-55.
45. **Salehi MH, Houshmand M, Aryani O, Kamalidehghan B, Khalili E.**  
Molecular and clinical investigation of Iranian patients with Friedreich ataxia.  
Iran Biomed J. 2014;18(1):28-33.

46. **Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, et al.**  
Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data.  
Lancet Neurol. 2015;14(2):174-82.
47. **Hentati E, Nahdi H, El Euch G, Bouhlel y, et al .**  
Profils génétiques et cliniques des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives en Tunisie.
48. **Benhamida C, Doerflinger et al.**  
Localization of friedreich ataxia phenotype with selective vitamine E deficiency to chromosome 8q by homozygoty.  
mapping- nat genet1993j5(2) :195-200.
49. **Benomar A, Yahyaoui M, Meggouh F, et al.**  
Clinical comparison between AVED patients with 744 del A mutation and Friedreich ataxia with GAA expansion in 15 Moroccan families  
Journal of the Neurological Sciences 198 (2002) 25-29
50. **Elkamila, et al.**  
Ataxia with Vitamin E Deficiency in Norway.  
J Mov Disord 2015;8(1):33-36.
51. **Chun HH, Gati RA, et al.**  
Ataxia telangiectasia an evolving phenotype  
DNA repair 2004,3,1187,1196.
52. **Swift M, et al.**  
Genetics and epidemiology of ataxia telangiectasia.  
kroc found see 1986.
53. **Tavani F, et al.**  
Ataxia telangiectasia :the patern of cerebellar atrophy on MRI,  
Neuro radiology 2003,45 :315-319.
54. **Funalac C, et al.**  
Hereditary ataxia and spastic paraplegia.  
EMC neurologie ,2001,145193-208.

55. **Jeddane Leila.**  
Déficits immunitaires primitifs au Maroc ,epidemiologie et exemple d'étude sur le syndrome d'ataxie télangiectasie.  
Thèse de FMPR,université Mohamed V agdal 2013.
56. **Boot.L, Thumerelle et al.**  
Ataxie télangiectasie de la clinique à la physiopathologie.  
Arch pédiatrie 2006; 13(3) :293–8.
57. **Jorgen H, Johhane M.**  
Cancer in patients with ataxia telangiectasia and in their relatives in the Nordic countries.  
Journal of the national cancer institute ,vol93,N02january 17 2001.
58. **Verhagen MM, Abdo WF, Willemsen MA, Hogervorst FB, Smeets DF, Hiel JA, et al.**  
Clinical spectrum of ataxia–telangiectasia in adulthood.  
Neurology 2009;73:430–7.
59. **Savitsky K, Bar–Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al.**  
A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI–3 kinase. Science 1995;268:1749–53 [New York].
60. **Stern N, Hochman A, Zemach N, Weizman N, Hammel I, Shiloh Y, et al.**  
Accumulation of DNA damage and reduced levels of nicotine adenine dinucleotide in the brains of Atm deficient mice.  
The Journal of biological chemistry 2002; 277: 602–8.
61. **Triki C, Feki et al**  
Ataxie télangiectasie : étude clinique biologique et génétique de 24 cas du sud tunisien.  
Revue neurologique 2000 ;156,6–7,634–637.
62. **chaouki et al.**  
Ataxie télangiectasie :cas cliniques et revue de la littérature .  
Journal de pédiatrie et de puericulture (2008) 21, 98—101.
63. **Biton S, Barzilai.A et al .**  
The neurological phenotype of ataxia telangiectasia :solving persistent puzzle,  
DNA repair7,1028–38.
64. **Kohlschutter,**  
Abetalipoproteinemia in kolck getter teditor,hand book of ataxia disorders  
Newyork Marcel Dekker,2000p20521.

65. **Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienzle B, Ricci B, Wager-Smith K, et al.**  
Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinaemia.  
Nature 1993;365:65-9.
66. **Azizi E, Zaidman JL, Eshchar J, Szeinberg A.**  
Abetalipoproteinemia treated with parenteral and oral vitamins A and E, and with medium chain triglycerides.  
Acta paediatrica Scandinavica 1978;67:796-801.
67. **Le Ber I, Dubourg O, Benoist JF, Jardel C, Mochel F, Koenig M, et al.**  
Muscle coenzyme Q10 deficiencies in ataxia with oculomotor apraxia 1.  
Neurology 2007;68:295-7.
68. **Moreira MC, Barbot C, Tachi N, Kozuka N, Uchida E, Gibson T, et al.**  
The gene mutated in ataxia-ocular apraxia 1 encodes the new HIT/Zn-finger protein aprataxin.  
Nature genetics 2001;29:189-93.
69. **Anheim M, Fleury MC, Franques J, Moreira MC, Delaunoy JP, Stoppa-Lyonnet D, et al.**  
Clinical and molecular findings of ataxia with oculomotor apraxia type 2 in 4 families.  
Archives of neurology 2008;65:958-62.
70. **Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M, et al.**  
Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. Brain 2009;132:2688-98.
71. **Crisuolo C, Chessa L, Di Giandomenico S, Mancini P, Sacca F, Grieco GS, et al.**  
Ataxia with oculomotor apraxia type 2: acinical, pathologic, and genetic study.  
Neurology 2006;66:1207-10.
72. **Le Ber I, Bouslam N, Rivaud-Pechoux S, Guimaraes J, Benomar A, Chamayou C, et al.**  
Frequency and phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients.  
Brain 2004;127:759-67.
73. **Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, et al.**  
Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2.  
Nature genetics 2004;36:225-7.

74. **Dupre N, Gros-Louis F, Chrestian N, Verreault S, Brunet D, deVerteuil D, et al.**  
Clinical and genetic study of autosomal recessive cerebellar ataxia type 1.  
Annals of neurology 2007;62:93-8.
75. **Anheim M, Chaigne D, Fleury M, Santorelli FM, De Seze J, Durr A, et al.**  
Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: study of a family and review of the literature.  
Rev Neurol 2008; 164(4):363-8.
76. **Vermeer S, Meijer RP, Pijl BJ, Timmermans J, Cruysberg JR, Bos MM, et al.**  
ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia.  
Neurogenetics 2008;9:207-14.
77. **Martin MH, Bouchard JP, Sylvain M, St-Onge O, Truchon S.**  
Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: a report of MR imaging in 5 patients.  
AJNR 2007;28:1606-8.
78. **Koskinen T, Santavuori P, Sainio K, Lappi M, Kallio AK, Pihko H.**  
Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy: a new inherited disease.  
Journal of the neurological sciences 1994;121:50-6.
79. **Gros-Louis F, Dupre N, Dion P, Fox MA, Laurent S, Verreault S, et al.**  
Mutations in SYNE1 lead to a newly discovered form of autosomal recessive cerebellar ataxia.  
Nature genetics 2007;39:80-5.
80. **Zhang X, Xu R, Zhu B, Yang X, Ding X, Duan S, et al.**  
Syne-1 and Syne-2 play crucial roles in myonuclear anchorage and motor neuron innervation.  
Development (Cambridge England) 2007;134:901-8.
81. **Lagier-Tourenne C, Tazir M, Lopez LC, Quinzii CM, Assoum M, Drouot N, et al.**  
ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency.  
American journal of human genetics 2008;82:661-72.
82. **Mollet J, Delahodde A, Serre V, Chretien D, Schlemmer D, Lombes A, et al.**  
CABC1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures.  
American journal of human genetics 2008;82:623-30.

83. **Kallio AK, Jauhiainen T.**  
A new syndrome of ophthalmoplegia, hypoacusis, ataxia, hypotonia and athetosis (OHAHA).  
Adv Audiol 1985;3:84-90.
84. **Lonnqvist T, Paetau A, Nikali K, von Boguslawski K, Pihko H.**  
Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (IOSCA): neuropathological features.  
Journal of the neurological sciences 1998;161:57-65.
85. **Nikali K, Isosomppi J, Lonnqvist T, Mao JI, Suomalainen A, Peltonen L.**  
Toward cloning of a novel ataxia gene: refined assignment and physical map of the IOSCA locus (SCA8) on 10q24.  
Genomics 1997;39:185-91.
86. **Hudson G, Chinnery PF.**  
Mitochondrial DNA polymerase gamma and human disease. Human molecular genetics 2006;15 Spec No(2):R244-52.
87. **Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, Aasly J, Zeviani M, Winterthun S, et al.**  
The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases.  
Brain 2006;129:1685-92.
88. **Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kuncl RW, Johns DR.**  
Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease.  
Neurology 1997;49:239-45.
89. **Hakonen AH, Heiskanen S, Juvonen V, Lappalainen I, Luoma PT, Rantamaki M, et al.**  
Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin.  
American Journal of Human Genetics 2005;77:430-41.
90. **Winterthun S, Ferrari G, He L, Taylor RW, Zeviani M, Turnbull DM, et al.**  
Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutations.  
Neurology 2005;64: 1204-8.

91. **Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, Bressan DA, Kaplan MI, Jaspers NG, et al.**  
The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxiatelangiectasia-like disorder.  
Cell 1999;99:577-87.
92. **Fernet M, Gribaa M, Salih MA, Seidahmed MZ, Hall J, Koenig M.**  
Identification and functional consequences of a novel MRE11 mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder.  
Human molecular genetics 2005;14:307-18.
93. **Buis J, Wu Y, Deng Y, Leddon J, Westfield G, Eckersdorff M, et al.**  
Mre11 nuclease activity has essential roles in DNA repair and genomic stability distinct from ATM activation.  
Cell 2008;135:85-96.
94. **Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, Bressan DA, Kaplan MI, Jaspers NG, et al.**  
The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxiatelangiectasia-like disorder. European neurology 1987;26:8-16.
95. **Assoum M, Salih MA, Drouot N, H'Mida-Ben Brahim D, Lagier-Tourenne C, et al.**  
Rundataxin, a novel protein with RUN and diacylglycerol binding domains, is mutant in a new recessive ataxia.  
Brain 2010;133(Pt 8):2439-47.
96. **Aguglia U, Annesi G, Pasquinelli G, Spadafora P, Gambardella A, Annesi F, et al.**  
Vitamin E deficiency due to chylomicron retention disease in Marinesco-Sjogren syndrome.  
Ann Neurol. 2000;47(2):260-4.
97. **Takashima H, Boerkoel CF, John J, Saifi GM, Salih MA, Armstrong D, et al.**  
Mutation of TDP1, encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme, in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy.  
Nat Genet. 2002;32(2):267-72.
98. **Fiskerstrand T, H'Mida-Ben Brahim D, Johansson S, M'Zahem A, Haukanes BI, et al.**  
Mutations in ABHD12 cause the neurodegenerative disease PHARC: an inborn error of endocannabinoid metabolism.  
Am J Hum Genet. 2010;87(3):410-7.

99. **Jansen GA, Ofman R, Ferdinandusse S, Ijlst L, Muijsers AO, Skjeldal OH, et al.**  
Refsum disease is caused by mutations in the phytanoyl-CoA hydroxylase gene.  
Nat Genet. 1997;17(2):190-3.
100. **Hungerbuhler JP, Meier C, Rousselle L, Quadri P, Bogousslavsky J.**  
Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis.  
Eur Neurol 1985;24(3):153-9.
101. **Kubis N, Durr A, Gugenheim M, Chneiweiss H, Mazzetti P, et al.**  
Polyneuropathy in autosomal dominant cerebellar ataxias: phenotype-genotype correlation.  
Muscle Nerve 1999;22:712-7.
102. **Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O.**  
Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis.  
Lancet Neurol 2004;3:291-304.
103. **Bannach Jardim, Silveira I, et al.**  
A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations.  
J Neurol (2001) 248 : 870-876.
104. **M. Anheim, C.**  
Tranchant Neuropathies périphériques associées aux ataxies cérébelleuses héréditaires  
Peripheral neuropathies associated with hereditary cerebellar ataxias. revue neurologique  
167 (2011) 72 - 76.
105. **C. Goizet M. Anheim, G. Stevanin.**  
Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes.  
Pratique Neurologique - FMC 2012;3:1-13.
106. **Durr A.**  
Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond.  
Lancet Neurol 2010;9(9):885-94.
107. **Stevanin G, Herman A, Durr A, Jodice C, Frontali M, Agid Y, et al.**  
Are (CTG)<sub>n</sub> expansions at the SCA8 locus rare polymorphisms.  
Nat Genet 2000b;24(3):213 [author reply 215].

108. **Charles P, Camuzat A, Benammar N, Sellal F, Destee A, Bonnet AM, et al.**  
Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism.  
Neurology 2007;69(21):1970–5.
  
109. **Izumi Y, Maruyama H, Oda M, Morino H, Okada T, Ito H, et al.**  
SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6.  
Am J Hum Genet 2003;72(3):704–9.
  
110. **Keren B, Jacquette A, Depienne C, Leite P, Durr A, Carpentier W, et al.**  
Evidence against haploinsufficiency of human ataxin 10 as a cause of spinocerebellar ataxia type 10.  
Neurogenetics 2010;11(2):273–4.
  
111. **Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, Gincel D, Armbrust KR, Dalton JC, et al.**  
Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5.  
Nat Genet 2006;38(2):184–90.
  
112. **Lorenzo DN, Li MG, Mische SE, Armbrust KR, Ranum LP, Hays TS.**  
Spectrin mutations that cause spinocerebellar ataxia type 5 impair axonal transport and induce neurodegeneration in Drosophila.  
JCell Biol 2010;189(1):143–58.
  
113. **Houlden H, Johnson J, Gardner–Thorpe C, Lashley T, Hernandez D, Worth P, 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.
  
114. **Klebe S, Durr A, Rentschler A, Hahn–Barma V, Abele M, Bouslam N, et al.**  
New mutations in protein kinase Cgamma associated with spinocerebellar ataxia type 14.  
Ann Neurol 2005;58(5):720–9.
  
115. **Gardner RJ.**  
**SCA16" is really SCA15.**  
J Med Genet 2008;45(3):192.
  
116. **Iwaki A, Kawano Y, Miura S, Shibata H, Matsuse D, Li W, et al.**  
Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16.  
J Med Genet 2008;45(1):32–5.

117. **Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, et al.**  
Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28.  
Nat Genet 2010;42(4):313-21.
118. **Maltecca F, Magnoni R, Cerri F, Cox GA, Quattrini A, Casari G.**  
Haploinsufficiency of AFG3L2, the gene responsible for spinocerebellar ataxia type 28, causes mitochondria-mediated Purkinje cell dark degeneration.  
J Neurosci 2009;29(29):9244-54.

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخال لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 151

سنة 2016

أمراض الرنج المخيخي الوراثية :  
تجربة مصلحة أمراض الأعصاب  
بالمستشفى الجامعي محمد السادس، مراكش

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 / 07 / 2016

من طرف

السيدة فاتحة بواغجدان

المزداة في 23 غشت 1989

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

**نيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية :

الرنج المخيخي - وراثي جسمي مقهور - فريديريك.

**اللجنة**

الرئيس	السيد	ن. كيساني
المشرف	السيدة	أستاذة في أمراض الجهاز العصبي ن. لوهاب
	السيدة	أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز العصبي ن. عدلي
الحكام	السيد	م. بو الروس أستاذ مبرز في طب الأطفال