

ASPECTS CLINIQUES, PARACLIQUES ET GENETIQUES DES ATAXIES SPINOCEREBELLEUSES AUTOSOMIQUES RECESSIVES AU MALI.

Clinical, paraclinical and genetic aspects of autosomal recessive cerebellar ataxias (ARCA) in Mali.

Cissé CAK¹, Cissé L², Samassékou O¹, Ba HO^{1,4}, Coulibaly T^{1,2}, Diallo SH^{1,3}, Diallo S³, Taméga A¹, Diarra S^{1,8}, Maïga AB², Kané F¹, Yalcouyé A¹, Bocoum A¹, Dembélé ME¹, Traoré O¹, Simaga A⁷, Traoré SF¹, Keita M⁶, Fischbeck K⁸, Traoré M⁵, Guinto CO^{1,2}, Landouré G^{1,2,8}.

¹Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, USTTB, Bamako, Mali ; ²Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire du Point G, Bamako, Mali ; ³Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Touré, Bamako, Mali, ⁴Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Touré, Bamako, Mali, ⁵Service de Cytogénétique et de Biologie Reproductive, INSP, Bamako, Mali ; ⁶Service d'ORL, Centre Hospitalier Universitaire de Gabriel Touré, Bamako, Mali ; ⁷Institut Ophtalmologique Tropical de l'Afrique, IOTA, ⁸Neurogenetics Branch, NINDS, NIH, Bethesda, MD, H3Africa consortium

Auteur correspondant : Dr. Guida Landouré, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, USTTB, Bamako. BP: 1805 Tél : +223 76 36 34 68, email : guida@icermali.org

RESUME

Introduction: Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR) constituent un groupe de maladies neurodégénératives rares et hétérogènes caractérisées essentiellement par un trouble de l'équilibre et de la marche, et un trouble de la coordination des mouvements. **Objectifs:** Caractériser les signes cliniques, paracliniques et génétiques des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives au Service de Neurologie du CHU du Point "G". **Patients et méthodes:** Nous avons réalisé une étude de cas enrôlé dans le cadre d'une étude longitudinale et prospective allant de Janvier 2018 à Décembre 2020, portant sur des patients présentant des symptômes d'ACAR et ayant donné leur consentement éclairé. **Résultats:** Nous avons enrôlé sept familles totalisant 13 patients. Le sexe ratio était de 2,2 en faveur des hommes, la région de Kayes était la plus représentée et l'ethnie peulh était majoritaire. Les troubles de la marche ont représenté les signes majeurs suivis de troubles de la sensibilité profonde, de nystagmus, de dysarthrie, et des déformations ostéoarticulaires. L'alpha-foetoprotéine était élevée chez une patiente. Le test génétique a retrouvé l'ataxie de Friedreich dans une famille et n'a pas été concluant dans quatre autres. **Conclusion:** Cette étude montre que les ACAR ne sont pas rares au Mali et l'exploration génétique constitue un outil indispensable pour leur diagnostic de certitude. **Mots clés:** ACAR, test génétique, ataxie de Friedreich, Mali.

SUMMARY

Introduction: Autosomal recessive cerebellar ataxias (ARCA) are a group of rare and heterogynous neurodegenerative diseases mainly characterized by unbalance and walking difficulty and movement incoordination. **Objectives:** Clinically and paraclinically characterize ARCA in the department of Neurology at the Teaching Hospital of Point G and identify the underlying genetic defect. **Patients and method:** we conducted case study enrolled as part of a longitudinal and prospective study from January 2018 to December 2020 among patients with ARCA phenotype seen in the department of Neurology at the Teaching Hospital of "Point G". **Results:** We have enrolled 7 families totaling 13 patients after giving an informed verbal and written consent. The sex ratio was 2.2 in favor of males, Kayes region and Fulani ethnic group were respectively the most represented region and ethnic group. Walking difficulty represented the major symptom followed by loss of vibration and joint sense, nystagmus, dysarthria and skeletal deformities. Alpha-foetoprotein level was high in one patient. Genetic testing confirmed Friedreich ataxia in one family and was not conclusive in 4 families. **Conclusion:** This study showed that ARCA are not uncommon in Mali and genetic testing is crucial to confirm the diagnosis. **Key words:** ARCA, genetic testing, Friedreich ataxia, Mali.

INTRODUCTION

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR) constituent un groupe hétérogène de pathologies neurodégénératives liées à une atteinte du cervelet, des voies spinocérébelleuses, et/ou des voies sensitives de la moelle spinale(1). Elles sont caractérisées cliniquement par un syndrome cérébelleux stato-cinétique se manifestant par des troubles de l'équilibre et de la marche et éventuellement associés à d'autres signes neurologiques (nystagmus, apraxie oculomotrice, chorée-

athétose) et/ou extraneurologiques (cardiomyopathie, diabète, déformations ostéo-articulaires) à l'origine d'un handicap majeur avant l'âge de 30 ans. Elles sont les plus fréquentes des ataxies héréditaires dominées par l'ataxie de Friedreich avec une fréquence de 1/50000 dans la population caucasienne, suivie de l'ataxie télangiectasie(2-4). Plus de 200 gènes sont actuellement incriminés dans la survenue des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives. Mais en Afrique, peu de cas ont été rapportés et majoritairement au

Maghreb où l'ataxie avec déficit en vitamine E est la deuxième plus fréquente après l'ataxie de Friedreich(5). Des cas d'ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives, notamment l'ataxie télangiectasie et de Friedreich, ont été rapportés au Mali(6,7). Cette étude a été initiée afin de caractériser sur le plan clinique et paraclinique les ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives et identifier le désordre génétique sous-jacent.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude de cas enrôlé dans le cadre d'une étude longitudinale et prospective sur les maladies neurologiques héréditaires, approuvée par le comité d'éthique de la FMOS de Bamako, Mali avec le financement de la National Institute of Neurological Disorders and Stroke du NIH (USA) sous le numéro U01HG007044 allant du 1^{er} Janvier 2018 au 31 Décembre 2020 portant sur des patients présentant des symptômes d'ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives vus en consultation au Service de Neurologie du CHU du Point "G" ou à domicile, inclus dans le protocole de recherche de l'étude sur les maladies neurologiques héréditaires au Mali ayant donné un consentement verbal et écrit. Le Service de Neurologie du CHU du Point "G" a servi de cadre d'étude. Les patients étaient vus par une équipe pluridisciplinaire composée de neurologues, de neurogénéticien, de cardiologues, d'ophtalmologues, et d'otorhinolaryngologues. L'imagerie cérébrale (IRM encéphalique ou TDM cérébrale en fonction de la disponibilité et de la capacité du patient à rester immobile pendant la réalisation de l'IRM) à la recherche d'une atrophie cérébelleuse, l'électroneuromyographie (ENMG) à la recherche d'une atteinte neurogène. Les bilans ophtalmologiques réalisés étaient le fond d'œil et l'examen à la lampe à fente pour rechercher une dégénérescence maculaire, une atrophie optique ou encore une cataracte. L'audiométrie a été réalisée à la recherche d'une hypoacousie, d'une surdité de transmission ou de perception. Un bilan biologique constitué du taux de vitamines E et B12, de l'alphafoetoprotéine, de la glycémie, de la NFS et de l'ionogramme sanguin a été réalisé afin d'éliminer des causes communes d'ataxie et consolider notre diagnostic. Un prélèvement sanguin était fait chez tous les patients pour l'extraction de l'ADN pour l'analyse génétique. Des amorces de gènes candidats (*SETX* et *SACS*) ont été désignées dans notre laboratoire et commandées avec IDT DNA (Coralville, IA, USA) et une PCR et un séquençage selon les méthodes standard antérieures. Le test d'autres gènes (*FXN*) a été réalisé dans des laboratoires de test clinique. En plus, le séquençage de l'exome entier a été réalisé dans trois autres familles.

RESULTATS

Nous avons enrôlé sept familles avec une notion de consanguinité totalisant 13 patients dont neuf hommes et quatre femmes avec un sexe ratio de 2,2. Le pedigree d'une des familles est fourni comme illustration (Figure 1). L'âge moyen de début des symptômes était de $8,1 \pm 6,07$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 21 ans et la tranche d'âge 16-30 ans était la plus représentée. Kayes était la région la plus représentée avec 58,34%. L'ethnie peulh était majoritaire avec une fréquence de 83,34%. Les troubles de la marche étaient le motif de consultation le plus fréquent, soit une fréquence de 91,7%, suivis des tremblements avec 8,3% des cas. La symptomatologie clinique était dominée par le syndrome cérébelleux stato-cinétique (100%) suivi des troubles de la sensibilité profonde et du nystagmus (69,23% chacun), de la dysarthrie (61,53%) et des déformations ostéoarticulaires (46,2%) parmi lesquelles la scoliose représentait la majorité (30,80%, tous signes confondus) (Figure 2A-D). L'ENMG a été réalisée chez huit patients et a retrouvé une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante chez 28,57%. Exceptée l'alphafoetoprotéine qui était élevée chez un patient, toutes les analyses biologiques sont revenues normales. Le Tableau I résume les signes cliniques et biologiques retrouvés chez les patients.

Une dégénérescence maculaire a été retrouvée chez quatre des 10 patients qui ont réalisé la consultation ophtalmologique, soit une fréquence de 40%. Elle est revenue normale chez six patients, soit 60%. La consultation oto-rhino-laryngologique a été réalisée chez quatre patients et a objectivé une surdité de transmission chez trois patients. Parmi les patients, quatre ont réalisé une TDM cérébrale et trois ont bénéficié d'une IRM encéphalique. Une atrophie cérébelleuse a été objectivée chez cinq patients.

Le test de gènes candidats a été réalisé chez quatre patients, à savoir le séquençage des gènes *SETX* et *SACS* chez un patient et celui du gène *FXN* chez trois patients index (Tableau II). Seul un patient avait un test positif, une expansion de triplet GAA sur les deux allèles du gène *FXN* qui était respectivement de 999 et 766. Ce gène est localisé sur le chromosome 9q13 et responsable de l'ataxie de Friedreich. L'analyse des données du séquençage de l'exome entier n'est pas concluante dans une famille et nécessite d'autres explorations incluant plus de membres de famille.

DISCUSSION

Les ACAR représentent un groupe de maladies neurologiques présentant une large diversité clinique et génétique. Bien que caractérisées dans les populations caucasiennes et nord africaines, des cas tels que la maladie de

Friedreich sont rares ou restent à identifier dans la population noire africaine.

La présente étude a permis de décrire 13 cas d'ACAR venant de sept familles dans lesquelles une consanguinité a été rapportée.

Le sexe masculin était le plus représenté avec un sexe ratio similaire à celui d'une étude réalisée au Maroc qui avait trouvé un sexe ratio de 1,1(5).

L'âge moyen de début des symptômes était dans l'adolescence avec un âge extrême supérieur autour de 20 ans. Ce résultat concorde avec celui de la littérature qui stipule que l'âge de début des ataxies spinocérébelleuses autosomiques récessives est inférieur à 30 ans(5,8).

En conformité aux données de la littérature, les troubles de la marche représentaient la quasi-totalité des motifs de consultation et le syndrome cérébelleux était retrouvé chez tous nos patients(7,9).

Une dysarthrie et un signe de Babinski avaient été retrouvés chez plus de la moitié de nos patients, ce qui est proche de celle de Bou Ighjdane et al.auMaroc qui avaient retrouvé respectivement 65% et 60%(5). Le nystagmus était retrouvé chez plus de patients dans notre étude que dans d'autres études(9,10). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous ayons vu nos patients à un stade un peu tardif de la maladie et que le nystagmus n'apparaît généralement pas au stade précoce. Cette différence est comparable à celle de la scoliose qui a été retrouvée chez un plus grand nombre de patients que rapporté ailleurs(5,9). En plus, alors que la plupart des patients dans notre cohorte ont développé une atrophie cérébelleuse, peu de patients l'ont présenté dans d'autres études(5,9). Par contre, la fréquence de polyneuropathie sensitivomotrice démyélinisante retrouvée dans notre étude est similaire à celle d'autres études(5,9).

Sur le plan génétique, le diagnostic d'ataxie de Friedreich a été fait dans une famille comme rapporté dans l'une de nos études antérieures(7). Les données cliniques et génétiques concordent avec celles retrouvées dans la littérature qui rapporte généralement des répétitions de GAA entre 70-1500(11-13).

L'imagerie réalisée est revenue avec une légère atrophie cérébelleuse chez le patient avec l'ataxie de Friedreich, cela s'explique par le fait qu'il n'y a généralement pas d'atrophie cérébelleuse au début de la maladie(14,15). L'ENMG a montré une polyneuropathie sensitive axonale qui concorde avec les données de la littérature(16,17).

CONCLUSION

Notre étude rapporte des cas d'ACAR, la plus grande cohorte en Afrique de l'Ouest mais aussi l'un des rares cas génétiquement confirmé de l'ataxie de Friedreich qui est la plus fréquente de ce sous-groupe des ataxies.

Les tests génétiques revenus négatifs pour certaines familles ouvrent la porte pour de nouvelles découvertes de variants ou de gènes qui seront utiles pour les recherches futures.

Conflit d'intérêt: les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Contribution des auteurs:

GL, KF, CO, CAKC: conception de l'étude, rédaction du manuscrit, analyses des données génétiques et soumission du manuscrit.

SFT, SD, SHS, TC, MT, OS, LC, SD, AT, AY, AB, ABM, OT, MED, FK: analyse des données et correction du manuscrit.

MK, OB, AS: consultation spécialisée et correction du manuscrit.

Remerciements: Ce travail a été financé par les fonds U01HG007044 du National Institute of Neurological Disorders and Stroke des USA, administrés par National Human Genome Research Institute faisant partie du NIH Common Fund H3Africa Initiative.

REFERENCES

1. Incecik F, Herguner O, Mungan N. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive ataxia in the Turkish population. *J Pediatr Neurosci.* 2020;15(2):86.
2. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair.* août 2004;3(8-9):1187-96.
3. Ball LG, Xiao W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacologica Sinica.* août 2005;26(8):897-907.
4. van de Warrenburg BPC, Sinke RJ, Kremer B. Recent Advances in Hereditary Spinocerebellar Ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol.* mars 2005;64(3):171-80.
5. Les Ataxies Cérébelleuses Héritaires: Expérience du service de neurologie au CHU Med VI Marrakech.
6. Landouré G, Mochel F, Meilleur K, Ly M, Sangaré M, Bocoum N, et al. Novel mutation in the ATM gene in a Malian family with ataxia telangiectasia. *J Neurol.* janv 2013;260(1):324-6.
7. Cissé CAK, Cissé L, Ba HO, Samassékou O, Simaga A, Taméga A, et al. Friedreich ataxia in a family from Mali, West Africa/Friedreich ataxia in a Malian family. *Clin Case Rep [Internet].* mai 2021 [cité 7 mai 2022];9(5).
8. Palau F, Espinós C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2006;1(1):47.
9. Hamza W, Ali Pacha L, Hamadouche T, Muller J, Drouot N, Ferrat F, et al. Molecular and clinical study of a cohort of 110 Algerian patients with autosomal recessive ataxia. *BMC Med Genet.* déc 2015;16(1):36.
10. Wedding IM, Kroken M, Henriksen SP, Selmer KK, Fiskerstrand T, Knappskog PM, et

al. Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2015;10(1):108.

11. Anheim M, Fleury M, Monga B, Laugel V, Chaigne D, Rodier G, 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.* févr 2010;11(1):1-12.

12. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem.* août 2013;126:103-17.

13. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's Ataxia: Autosomal Recessive Disease Caused by an Intronic GAA Triplet Repeat Expansion. *Science.* 8 mars 1996;271(5254):1423-7.

14. Cossée M, Durr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, et al. Friedreich's ataxia: Point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol.* févr 1999;45(2):200-6.

15. Geoffroy G, Barbeau A, Breton G, Lemieux B, Aube M, Leger C, et al. Clinical Description and Roentgenologic Evaluation of Patients with Friedreich's Ataxia. *Can j neurol sci.* nov 1976;3(4):279-86.

16. Berciano J, García A, Infante J. Peripheral nerve involvement in hereditary cerebellar and multisystem degenerative disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013[cité 10 mai 2022]. p.907-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529022000515>

17. Said G, Marion MH, Selva J, Jamet C. Hypotrophic and dying-back nerve fibers in Friedreich's ataxia. *Neurology.* 1 oct 1986;36(10):1292-1292.

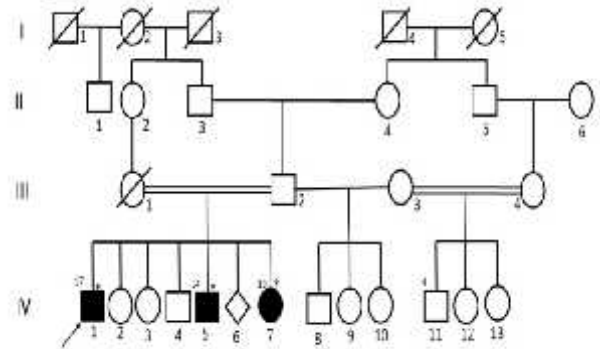


Figure 1: Pedigree d'une famille d'ataxie spinocérébelleuse. Remarquez les multiples mariages consanguins mais seul le couple III.1 et III.2 ont eu des enfants malades, ce qui est en faveur d'une transmission autosomique récessive.



Figure 2 : Déformations ostéoarticulaires d'un patient avec ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive : A) Scoliose dorso-lombaire, B) Cyphose dorso-lombaire, C) Aspect curviligne du cubitus et du radius et D) Aspect curviligne des métacarpes et des phalanges.

Tableau I: Signes cliniques et paracliniques retrouvés chez les patients.

Signes cliniques	Nombre	
	Normale	Anormale
Syndrome cérébelleux statique	13	
Syndrome cérébelleux cinétique	13	
Trouble de la sensibilité profonde	9	
Nystagmus	9	
Dysarthrie cérébelleuse	8	
Signe de Babinski	8	
Syndrome neurogène périphérique	8	
Scoliose	4	
Hypoacousie	4	
Pes cavus	2	
Trouble de la déglutition	2	
Retard mental	2	
Syndrome extrapyramidal	1	
Tremblement de la tête	1	
Biologie		
Alpha-foetoprotéine	7	1
Vitamine E	8	0
Numération Formule Sanguine (NFS)	8	0
Glycémie	8	0

Tableau II: Résultat des tests génétiques réalisés

Tests génétiques	Gènes séquencés	Nombre de patients	Résultats	
			positifs	négatifs
Séquençage de gènes candidats	Séquençage du gène <i>SETX</i>	1	0	1
	Séquençage du gène <i>SACS</i>	1	0	1
	Séquençage du gène <i>FXN</i>	3	1	2
Séquençage de l'exome		3	En cours	