Prof. BOUCHENAK KHELLADI DJAOUAD

Médecin Chef de service de Neurologie

**ATAXIE DE FRIEDREICH**

1. **INTRODUCTION**

La maladie de Friedreich ou ataxie de Friedreich est une affection génétique, évolutive, due à l’atteinte de certaines cellules du système nerveux (maladie neuro-dégénérative). Elle se traduit avant tout par des troubles de l’équilibre et de la coordination des mouvements volontaires (ataxie). Une atteinte cardiaque, des troubles ostéo-articulaires (scoliose, pieds creux) et un diabète sont parfois associés. Cette maladie a été décrite en 1863 par le neurologue allemand Nicolas Friedreich.

1. **EPIDEMIOLOGIE**

La maladie de Friedreich a une prévalence (nombre de malades dans une population donnée) de l’ordre de 1 pour 50 000 personnes pour la population européenne, ce qui représente environ 1300 malades pour la France.

Les symptômes de la maladie surviennent habituellement entre l’âge de 7 et 14 ans, rare après 20 ans (80% des cas apparaissent avant l’âge de 20 ans). Cependant la maladie peut se développer beaucoup plus tardivement jusqu’à 70 ans. Cette affection touche les personnes des deux sexes, quelle que soit leur origine géographique, en dehors de l’Asie.

1. **CLINIQUE**

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

* ***Un syndrome neurologique progressif*** comportant un syndrome cérébelleux statique puis cinétique (dysmétrie, troubles de l’équilibre), ulo-cordonal postérieur avec une atteinte de la sensibilité profonde (aréflexie des membres), un syndrome pyramidal (signe de Babinski bilatéral) et une neuropathie axonale. Une dysarthrie apparaît progressivement. D’autres signes neurologique (atteinte auditive, atrophie optique) peuvent être aussi rencontrés. Dans certaines formes tardives ou avec une mutation du gène qui code pour la frataxine, le syndrome pyramidal est au premier plan, entrainant une spasticité parfois inaugurale.
* ***Un syndrome ostéo-articulaire*** avec pied creux bilatéral, symétrique et cyphoscoliose dans plus de 75% des cas.
* ***Un syndrome viscéral et endocrinien:*** la cardiomyopathie hypertrophique apparaît souvent quatre ou cinq ans après les premiers signes neurologiques, dans certaines formes de l’enfant, elle est inaugurale. Son incidence augmente au cours de l’évolution de l’affection. Une sténose sous-aortique est parfois retrouvée. Un diabète insuline sensible n’est pas rare (10 à 20% des cas).

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

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

1. **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Une autre ataxie s’exprime cliniquement de façon identique à la maladie de Friedreich mais elle est associée à un déficit en vitamine E (Ataxia friedreich-like with selective vitamin E deficiency, AVED). Cette forme est nettement plus fréquente en Afrique du Nord qu’en Europe. Le dosage de la vitamine E permet de porter le diagnostic. Le gène responsable de cette ataxie est localisé sur le chromosome 8. Le diagnostic différentiel est essentiel puisque l’AVED est une des rares maladies neurodégénérative dont il est possible de ralentir voire de stopper l’évolution par une supplémentation orale en vitamine E.

1. **ETIOLOGIE**

L’ataxie de Friedreich est autosomique récessive. Une diminution très importante du transcrit de la protéine frataxine est la conséquence de l’anomalie génétique.

L’ataxie de Friedreich est une maladie génétique. Elle est due à une anomalie située dans le gène X25 qui est localisé sur le chromosome 9 en 9q13. La structure de ce gène est connue depuis 1996. Les gènes sont des fragments d’ADN et les molécules d’ADN sont constituées de quatre

éléments (bases), à savoir A (adénine), T (thymine), G (guanine), et C (cytosine). Le gène X25 possède une région dans laquelle une séquence de trois bases (guanine-adénine-adnine) ou « triplet » GAA est répétée plusieurs fois, avec moins de 40 répétitions chez les personnes non malades. L’anomalie génétique responsable de l’ataxie de Friedreich consiste dans la grande majorité des cas en une augmentation (expansion) du nombre de ces répétitions (100 à 2000 triplets GAA) ou beaucoup plus rarement en une mutation ponctuelle (remplacement d’une base par une autre). Pour que la maladie de Friedreich apparaisse, il faut que les deux copies du gène, situées chacune sur chacun des deux chromosomes 9 (hérités l’un du père, l’autre de la mère), soient altérées.

1. **CONSEIL GENETIQUE**

Le risque de récurrence est de ¼ pour les couples ayant un enfant atteint. Compte tenu du mode de transmission récessif autosomique, la maladie s’exprime exclusivement sur deux générations successives.

1. **TRAITEMENT**

Des études récentes montrent que le coenzyme Q10 ou ses dérivés (Idébénone), améliorent les anomalies de la chaine respiratoire mitochondriale dans les muscles, ainsi que la cardiomyopathie.

Dose préconisée de 5 à 7.5 mg/kg/j.

Il faut insister sur les traitements symptomatiques pour éviter les complications avec kinésithérapie, orthophonie et ergothérapie.