

Etude comparative du phénotype et du génotype des maladies de Friedreich typiques, de début tardif, et de début très tardif



Présentation JNIN 2014

Claire LECOCQ

Mathieu ANHEIM

Directeur de thèse

En collaboration avec :

P. Charles, J.P. Azulay, W. Meissner, M. Rai, K. N’Guyen, Y. Péréon, N. Fabre, E. Robin, S. Courtois, L. Guyant-Maréchal, F. Zagnoli, G. Rudolf, M. Sévin-Allouet, F. Lesne, N. Alaerts, C. Goizet, P. Calvas, A. Eusebio, C. Guissart, P. Derkinderen, F. Tison, A. Brice, M. Koenig, M. Pandolfo, C. Tranchant, A. Durr, M. Anheim

Historique



1863

Nikolaus Friedreich



1981

Harding et al.

Critères diagnostiques essentiels :

- Transmission récessive
- Début avant 25 ans
- Ataxie progressive et permanente
- Abolition ROT
- neuropathie sensitive axonale

1996

Campuzano et al.



Étude génétique +++



Début après 25 ans : LOFA

Début après 40 ans : vLOFA

ROT préservés : FA with retained reflexes

Friedreich des Acadiens

Friedreich de début précoce

Paraparésie spastique

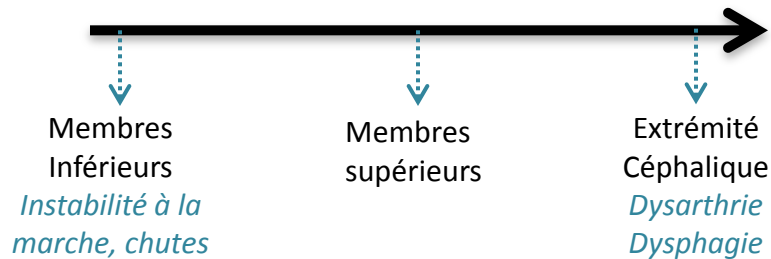
Présentation clinique :



Transmission autosomique récessive Ataxie héréditaire la plus fréquente (1/50 000)

Signes neurologiques :

❖ syndrome cérébelleux



❖ syndrome radiculo-cordonal postérieur

❖ syndrome pyramidal

Signes extra-neurologiques :

❖ Scoliose, pieds creux

❖ Cardiomyopathie hypertrophique

❖ Diabète / intolérance au glucose

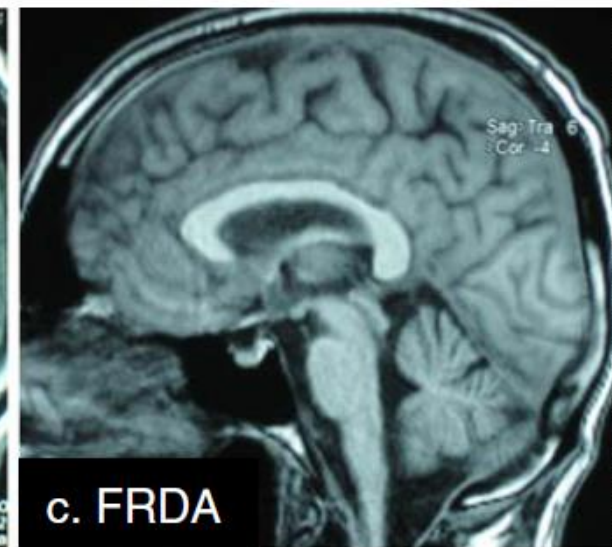
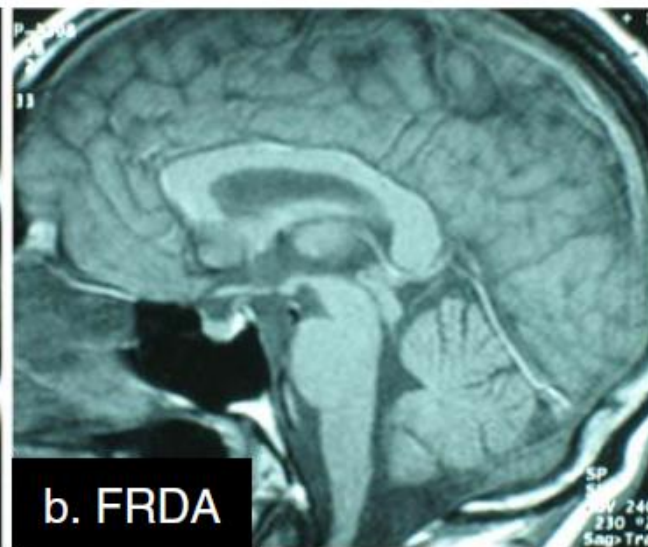
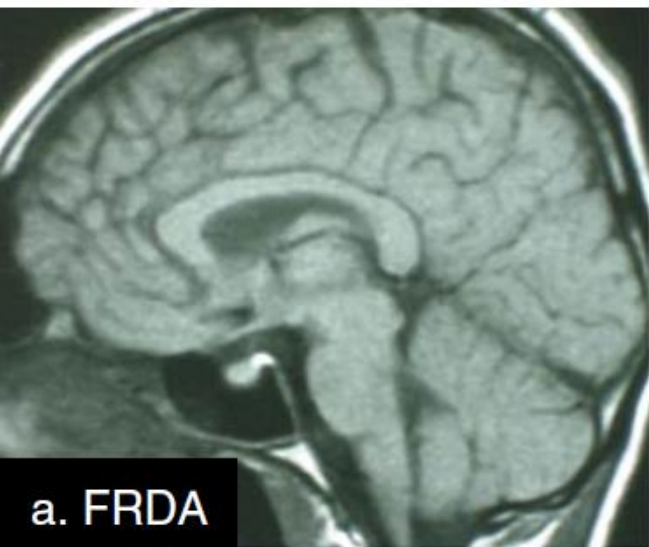
❖ Plus rare : troubles sphinctériens, atrophie optique, hypoacousie



Les examens paracliniques :



- EMG: Neuropathie sensitive axonale
- IRM: atrophie médullaire > atrophie cérébelleuse



Après 1 an
Pas d'atrophie cérébelleuse

Après 10 ans
Atrophie cérébelleuse légère

Après 20 ans
Atrophie cérébelleuse modérée
Atrophie médullaire cervicale marquée

Le gène *FXN* (9q21.11) :



96% des patients
Homozygotes
 expansion GAA dans intron 1

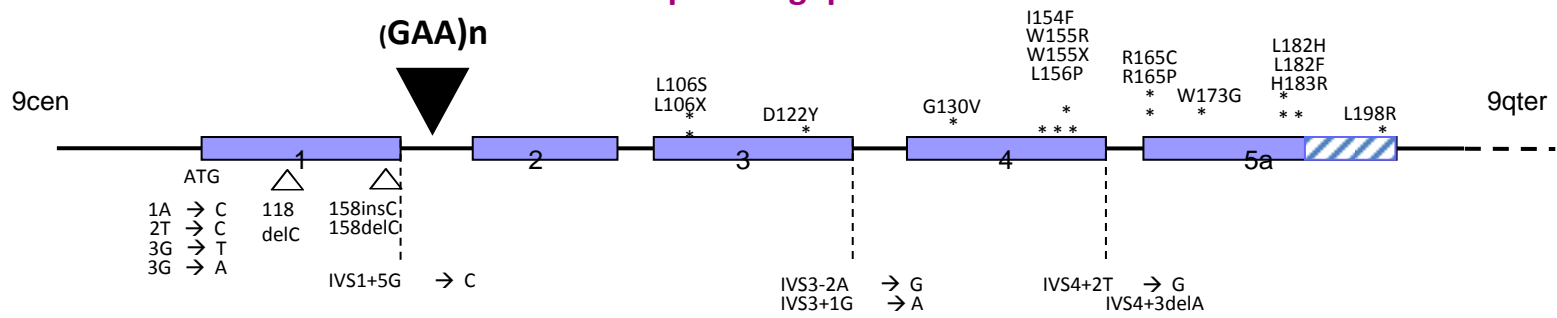
★★ (GAA)_n

4% des patients
Hétérozygotes composites
 - mutation ponctuelle sur 1 allèle
 - expansion GAA sur l'autre



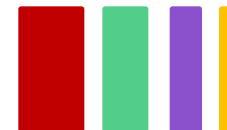
★ ★ (GAA)_{n>100}

n ∈ [7-38] allèle normal
 n ∈ [39-69] prémutation
 n > 70 allèle pathologique
 (GAA)_n



↘ expression du gène *FXN*
 ↘ des taux résiduels d'ARNm et de frataxine

Etat de la question :



Plusieurs séries de LOFA et vLOFA déjà décrites :

Klockgether 1993, De Michele 1994, Dürr 1996, Ragno 1997, Gellera 1997, Montermini 1997, Coppola 1999, Bhidayasiri 2005

Table. Summary of Reported Studies of Late-Onset and Very Late-Onset Friedreich Ataxia (Bhidayasiri et al. 2005)

Feature	Present Study (n = 13)	De Michele et al ⁷ (n = 22)	Montermini et al ¹² (n = 8)	Gellera et al ¹⁸ (n = 6)	Coppola et al ¹⁹ (n = 6)	Klockgether et al ¹⁷ (n = 3)	Ragno et al ¹⁰ (n = 3)
Age at onset, range, y	25.5-48	21-36*	29-44	34-48	26-45	28-31	38-45
Disease duration, range, y	12-36	1-26	10-27	8-27	8-19	0.6-30	NA
Gait ataxia, %	100	100	NA	100	100	100	100
Limb ataxia, %	100	91	NA	100	100	100	100
Dysarthria, %	92	82	NA	100	100	100	100
Lower limb areflexia, %	54	100	NA	100	0	100	0
Preserved KJ, %	46	0	NA	0	100	0	100
Preserved AJ, %	38	0	NA	0	100	0	100
Loss of vibration sense, %	92	91	NA	100	50	100	67
Extensor plantar response, %	42	55	NA	100	50	67	100
Lower limb weakness, %	54	50	NA	NA	33	33	67
Lower limb spasticity, %	40	NA	NA	NA	NA	33	33
Scoliosis, %	40	55	NA	67	83	NA	100
Pes cavus, %	45	45	NA	NA	33	0	NA
Horizontal nystagmus, %	38	32	NA	NA	NA	33	NA
Abnormal EOM, %	92	NA	NA	NA	NA	100	NA
Lower limb wasting, %	25	23	NA	NA	0	0	NA
Upper limb wasting, %	8	NA	NA	NA	NA	0	NA
Sphincter disturbances, %	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hearing loss, %	17	NA	0	0	NA	NA	NA
Reduced visual acuity, %	9	NA	0 (OA)	0 (OA)	NA	NA	NA
Neuropathy, %	100	NA	NA	100	NA	NA	NA
Abnormal echocardiogram findings, %	0	14	57 (CM)	0 (CM)	0	NA	NA
Abnormal neuroimaging findings, %	62	10	NA	NA	NA	NA	NA

Qui ont montré :

- maladie moins évolutive
- symptômes plus modérés
- confinement au fauteuil roulant plus tardif
- manifestations extra-neurologiques plus rares
- corrélation à la taille de la petite expansions GAA

Cependant :

la plus grosse cohorte ne comporte que 22 patients
Absence de distinction entre LOFA et vLOFA

Objectif :



**Décrire et comparer les phénotypes
(cliniques, morphologiques et neurophysiologiques)
et les données moléculaires de :**

- ❖ **44** Late Onset Friedreich Ataxia (LOFA)
début après 25 ans
- ❖ **30** very Late Onset Friedreich Ataxia (vLOFA)
début après 40 ans
- ❖ **180** patients avec une ataxie de Friedreich typique
début avant 25 ans



Méthodes :



- ❖ Etude rétrospective
- ❖ Multicentrique francophone : Strasbourg, Paris, Bruxelles, Marseille, Bordeaux, Rouen, Nantes, Toulouse, Mulhouse et Brest
- ❖ Collecte des données épidémiologiques, cliniques, électrophysiologiques, radiologiques et moléculaires
 - Dossiers pour LOFA et vLOFA
 - Banque de données pour FA typique
- ❖ Utilisation d'échelles standardisées
 - **SARA** : évaluation de l'ataxie cérébelleuse de 0 à 40
 - **SDFS** : évaluation handicap et dépendance de 0 à 7

Score SDFS

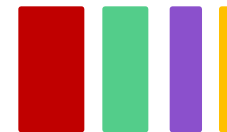
0	aucun handicap fonctionnel
1	aucun handicap fonctionnel mais présence de signes à l'examen
2	handicap minime, capable de courir, marche illimitée
3	handicap modéré, incapable de courir, marche limitée sans aide
4	handicap sévère, marche avec une canne
5	marche avec deux cannes
6	incapable de marcher, nécessite un fauteuil roulant
7	confiné au lit

ETHICS COMMITTEE APPROVAL



Mr G. NISSET

Résultats :



Caractéristiques épidémiologiques des patients :

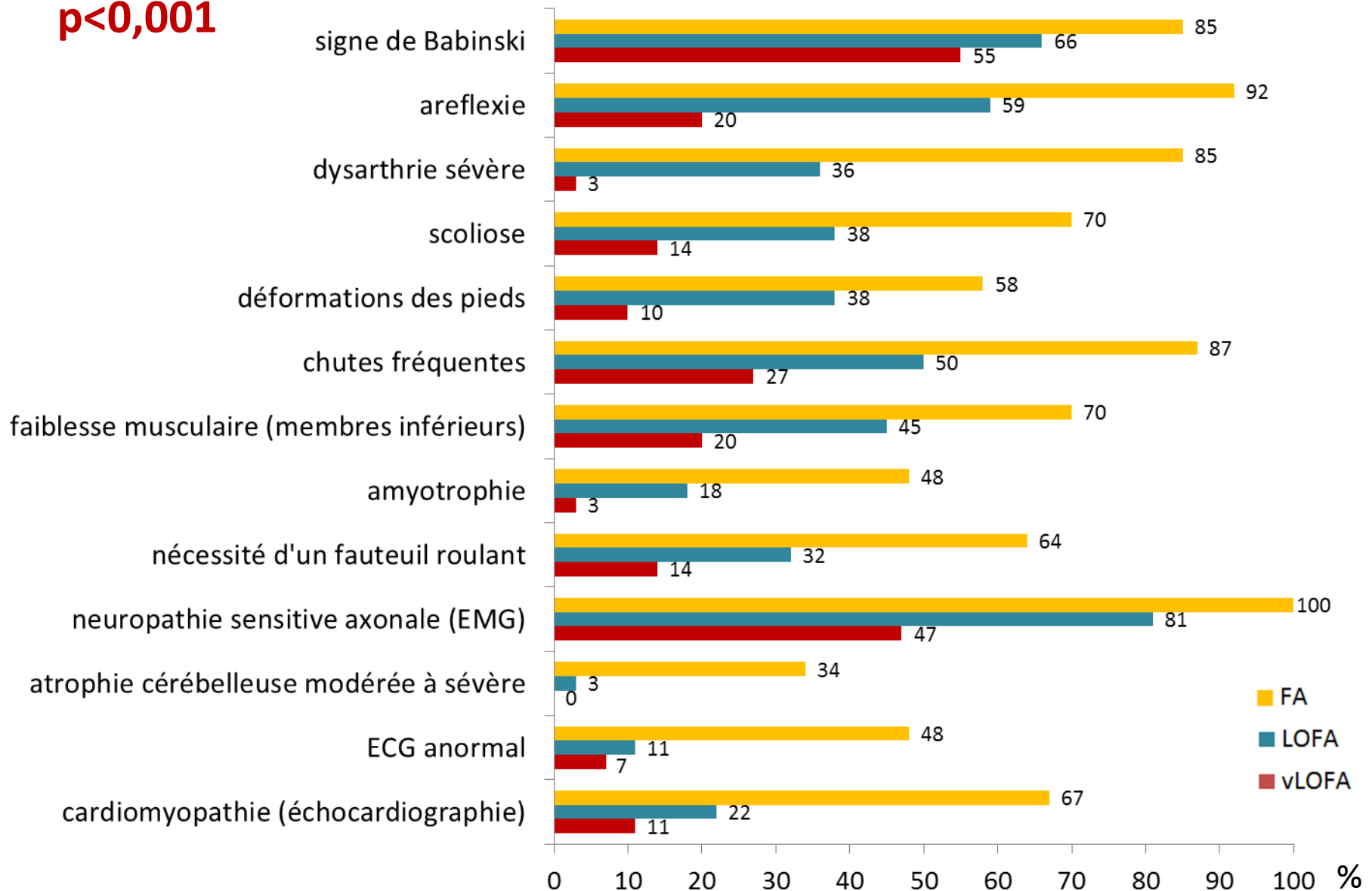
	FA	LOFA	vLOFA	p-value
Nombre de patients	180	44	30	
Nombre d'hommes	47,8%	50%	46,7%	0.9597
Origine Européenne - %	82,7	84,1	90	0.1902
Signe inaugural : trouble de l'équilibre	94,1%	92,9%	80%	0.09195
Age moyen de début des symptômes	13,2 (2-24)	29,1 (25-39)	49,8 (40-78)	<0,001
Age moyen au diagnostic	24,2 (9-47)	41,5 (28-64)	58,1 (40-80)	<0,001
Age moyen au dernier examen	31,5 (7-78)	46,7 (28-72)	61,5 (43-80)	<0,001
Durée moyenne d'évolution de la maladie	18,2 (0,5-70)	17,6 (2-46)	11,7 (1-22)	0,005
Délai moyen au diagnostic	9,8 (0,5-34)	12,3 (1-39)	8,3 (0,5-20)	0,1725
Nombre de patients traités	72,3%	57,1%	50%	0.1133

Autres signes inauguraux :

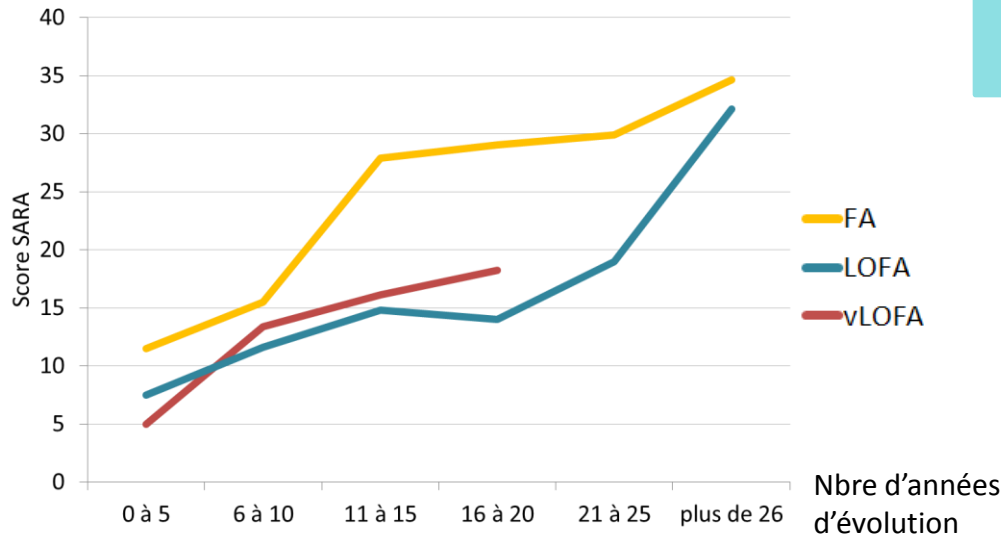
- dysarthrie (2% LOFA, 10% vLOFA)
- dysesthésies (2% LOFA, 3% vLOFA)
- spasticité (2% LOFA, 7% vLOFA)
- cardiomyopathies (6% FA)

Signes clinique en fonction du statut :

p<0,001

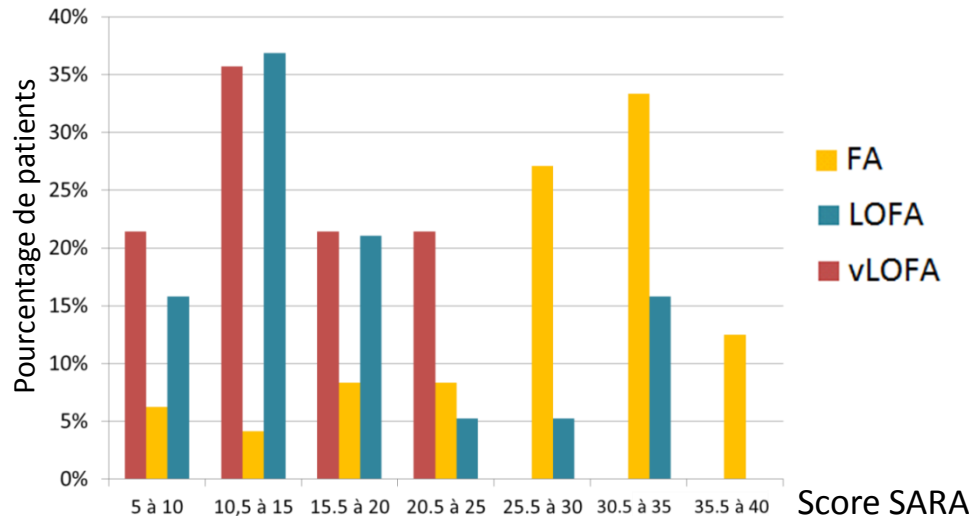


Score SARA :



Corrélation entre scores SARA et durée d'évolution de la maladie
 $p=0,025$

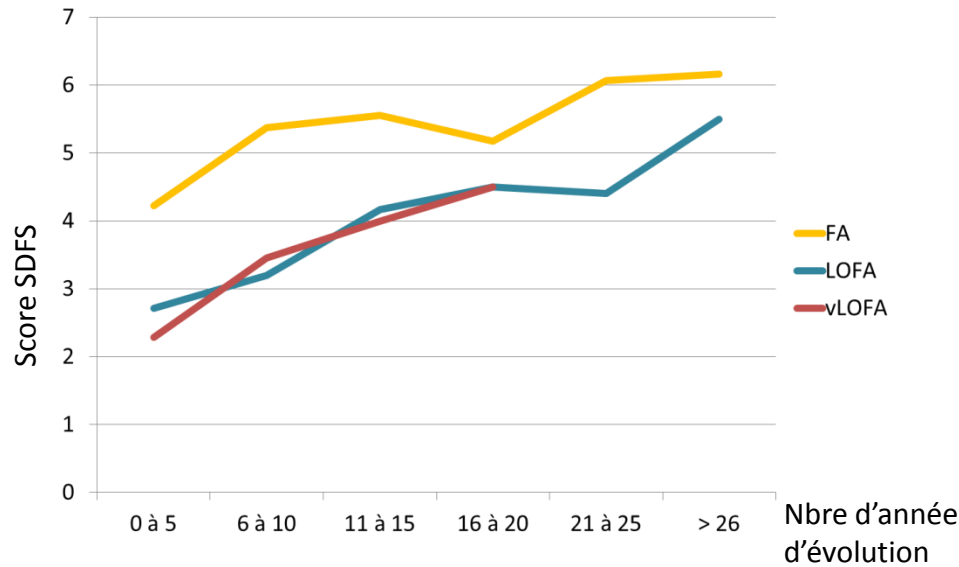
	FA	LOFA	vLOFA	p-value
Score SARA moyen	28 (7-39)	17,5 (5-35)	14,4 (5-22,5)	<0,001
Ratio moyen SARA/durée d'évolution	1,57 (0,8-3,2)	1,26 (0,65-2,5)	1,19 (0,27-1,95)	0,0246



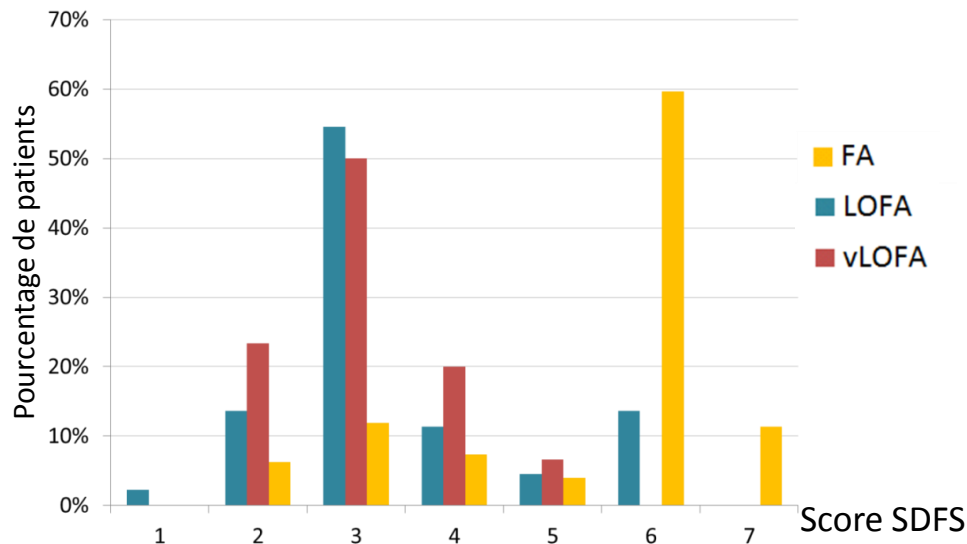
Distribution des scores SARA dans chaque groupe
 $p<0.001$

Score SDFS :

Corrélation entre scores SDFS et durée d'évolution de la maladie
 $p < 0,001$

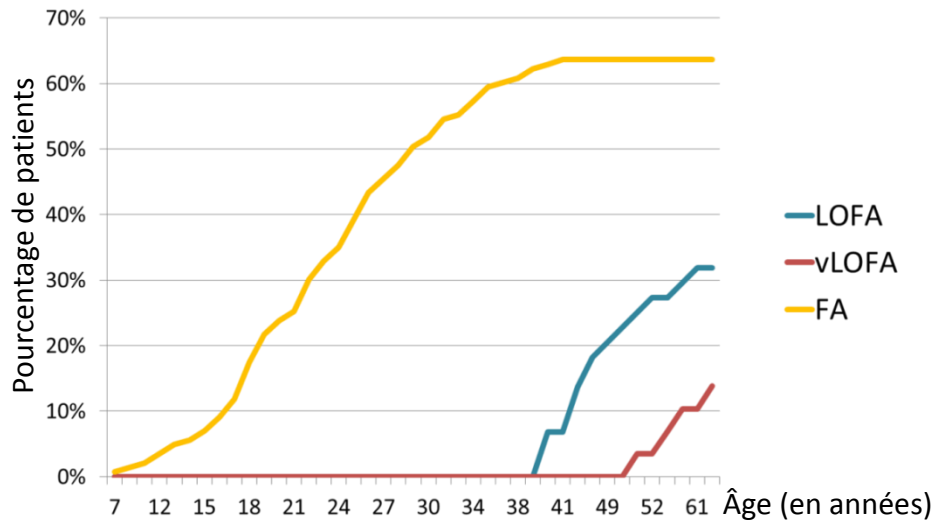


	FA	LOFA	vLOFA	p-value
Score SDFS moyen	5,32 (2-7)	3,77 (1-6)	3,43 (2-6)	<0,001
Ratio moyen SDFS/durée d'évolution	0,65 (0,07-6)	0,39 (0,1-1)	0,47 (0,14-1)	<0,001



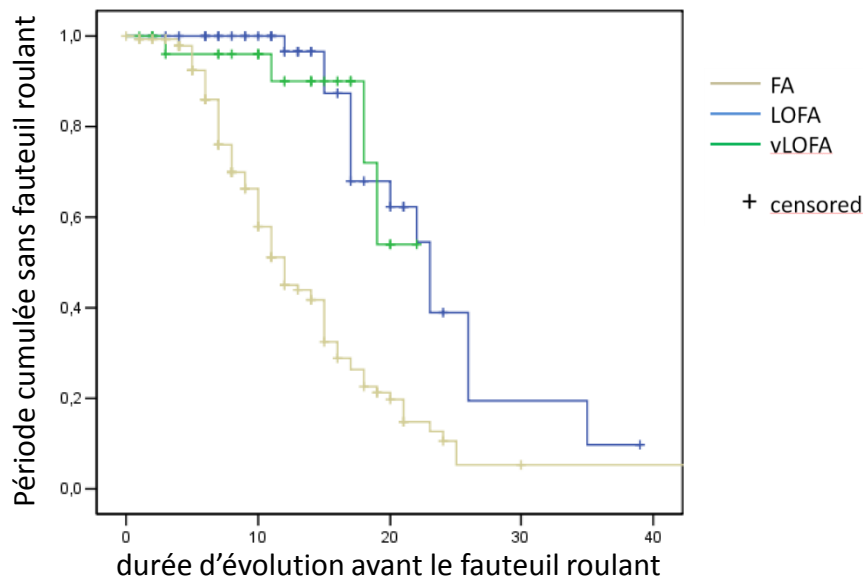
Distribution des scores SDFS dans chaque groupe
 $p < 0,001$

Fauteuil roulant :



Pourcentage d'individus en fauteuil roulant en fonction de l'âge
 $p < 0.001$

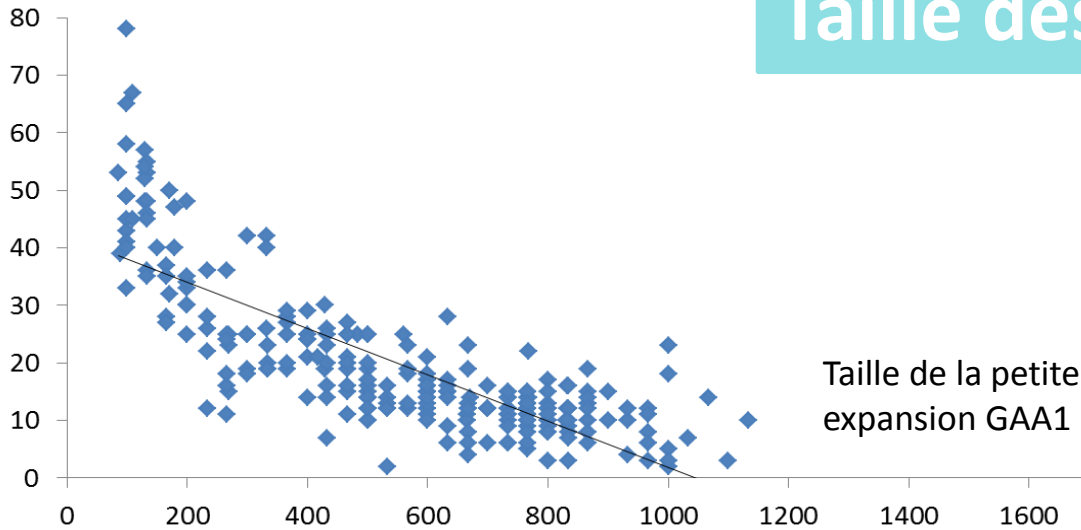
	FA	LOFA	vLOFA	p-value
Age moyen au fauteuil roulant	23,8 (7-41)	47 (40-61)	58,3 (51-64)	<0,001
Nombre de patients au fauteuil roulant	63,6%	31,8%	13,8%	<0,001



Courbe de Kaplan-Meier représentant la durée d'évolution de la maladie avant le confinement au fauteuil roulant
 $p < 0.001$

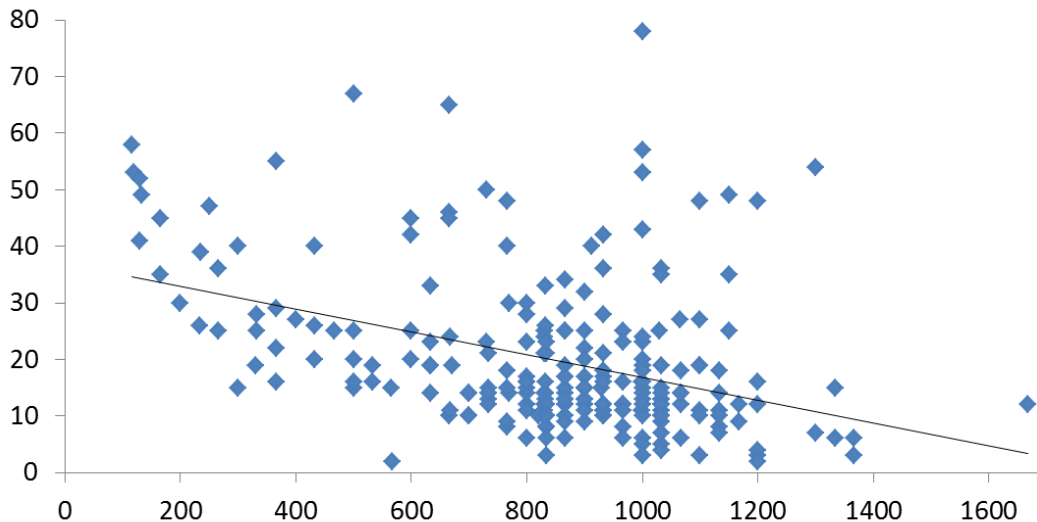
Taille des expansions GAA :

Âge de début



Corrélation entre l'âge de début et la taille de la **petite expansion (GAA1)** $p < 0.001$
 $r = 62,9 \%$

	FA	LOFA	vLOFA	p-value
Taille moyenne de l'expansion GAA1	665 (230-1133)	302 (89-633)	146 (85-333)	<0,001
Taille moyenne de l'expansion GAA2	898 (300-1667)	701 (166-1150)	644 (116-1300)	<0,001



Corrélation entre l'âge de début et la taille de la **grande expansion (GAA2)**
 $p < 0.001$
 $r = 15,6 \%$

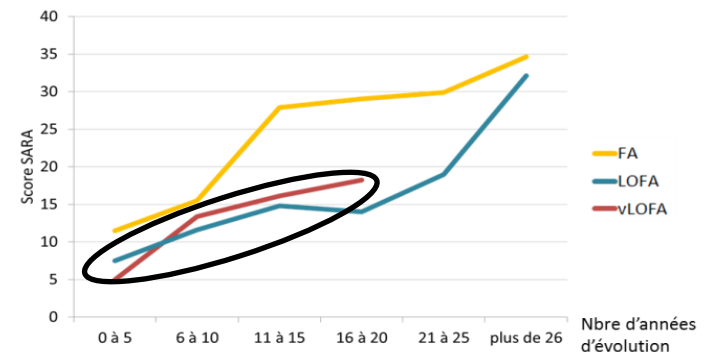
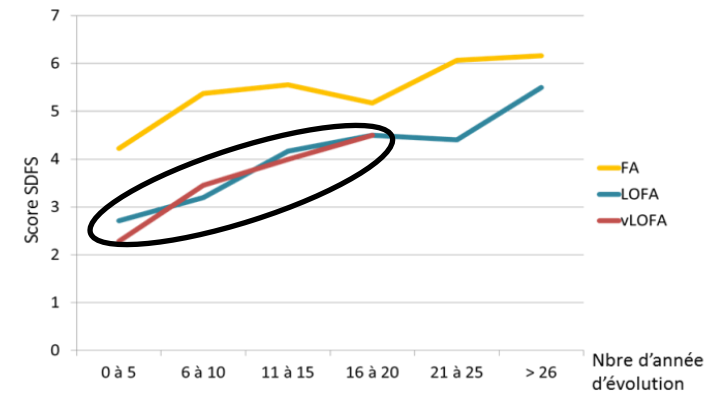
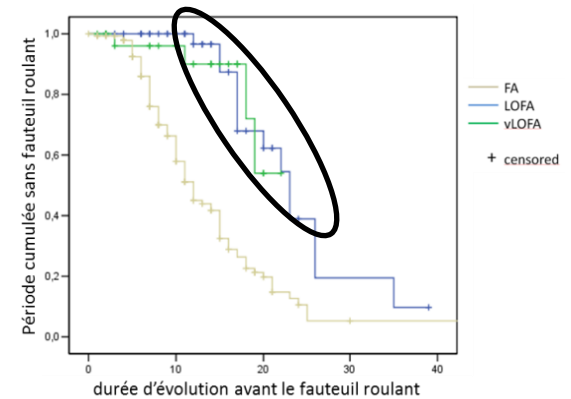
Comparaison LOFA et vLOFA :



Absence de différences significatives entre les groupes LOFA et vLOFA pour :

- les symptômes cliniques (excepté la dysarthrie)
- les examens paracliniques
- la taille des expansions
- les scores fonctionnels

→ LOFA et vLOFA se différencient uniquement par un âge de début arbitrairement déterminé à 25 et 40 ans



Limites de l'étude :

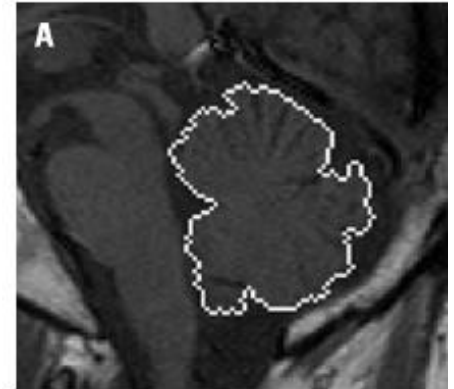


❖ Collecte rétrospective des données

- informations manquantes, manque de précision

❖ Manque d'échelles standardisées de mesure

- Quantification de l'atrophie cérébelleuse et médullaire à l'IRM
- Descriptions des troubles oculomoteurs : instabilité de fixation, ondes carrées, saccades
- Description des déformations squelettiques : réductibilité pieds creux, degré de scoliose



❖ Grand nombre d'examineurs différents (étude multicentrique)

❖ Âge de début de la maladie ?

- évolution de la maladie à bas bruit
- déformation squelettique initiale

Discussion: description phénotypique :



❖ clinique :

- ataxie systématique mais score **SARA** plus faible*
- dysarthrie moins sévère*
- ROT conservés voire pyramidaux
- moins de chutes*
- moins de signe de Babinski
- moins d'amyotrophie
- moins de faiblesse musculaire
- moins de pieds creux et scoliose

❖ paraclinique :

- atrophie cérébelleuse à l'IRM plus rare*
- absence fréquente de neuropathie sensitive à l'EMG*
- moindre incidence de la cardiomyopathie

❖ fonctionnel :

- évolution plus lente
- confinement au fauteuil roulant plus tardif et moins fréquent
- maintien d'une bonne autonomie (score **SDFS**)*

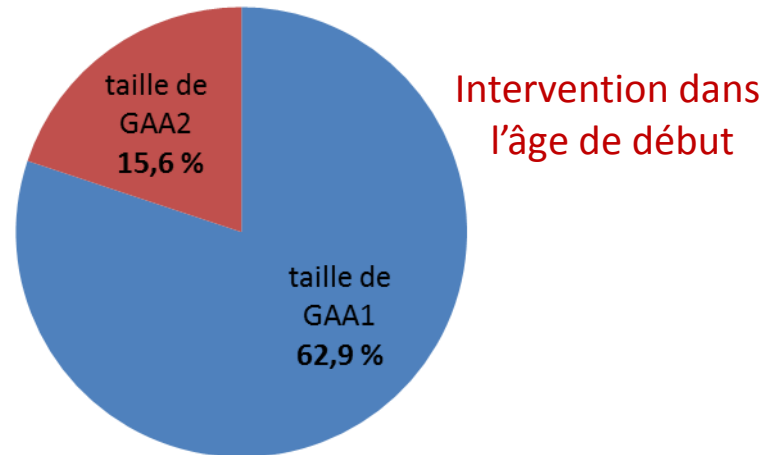
* Non décrit ou différent dans la littérature

Description génotypique :



❖ Patients homozygotes (93,2%) :

- tailles de GAA1 et GAA2 négativement corrélées à l'âge de début de la maladie ($p < 0,001$)



- Taille des 2 expansions non indépendantes
- GAA1 corrélée à symptômes moins sévères, âge de début plus tardif, évolution plus lente, moindre dépendance, confinement au fauteuil roulant plus tardif

❖ Patients hétérozygotes composites (6,8%) :

- spasticité (parfois signe inaugural) et ROT pyramidaux
- dysarthrie légère voire absente
- évolution plus lente

Facteurs influençant le phénotype :



❖ taille des expansions GAA

- interfèrent avec la transcription d'une manière longueur-dépendante :



❖ interruptions dans les répétitions de triplets GAA

- Influence la stabilité des expansions

GAAGAA**GAG**GAAGAAGAAGAAGAAGAA**GAAA**GAAGAAGAAGAAGAA

❖ intervention de gènes modificateurs

❖ intervention de facteurs environnementaux

❖ modifications de la taille de l'expansion au cours de la vie

❖ instabilité mitotique à l'origine d'un mosaïcisme tissulaire

❖ instabilité méiotique de l'expansion GAA au cours de la transmission à l'enfant :

Conclusion :



- Maladie de Friedreich = entité hétérogène
- Elargissement du spectre clinique depuis la découverte du gène *FXN*
- Description des formes tardives LOFA et vLOFA
- Différent des FA typiques par leurs caractéristiques cliniques, fonctionnelles et moléculaires
- LOFA et vLOFA semblent appartenir au même continuum clinique

➔ La maladie de Friedreich doit être évoquée et recherchée devant toute ataxie cérébelleuse progressive, y compris en présence :

- de phénotype atypique
- de forme sporadique
- d'âge de début tardif voire très tardif
- de progression lente de la maladie



Remerciements :



Particulièrement,

Professeur Mathieu Anheim
Professeur Christine Tranchant
Professeur Michel Koenig

Professeur Massimo Pandolfo

Professeur Alexis Brice
Professeur Alexandra Dürr

Pour les statistiques :

Professeur Nicolas Meyer

*Laboratoire de Diagnostic Génétique
(NHC, Strasbourg)*

Simone Ott

*Centre de Recherche Clinique de l'ICM
(Pitié-Salpêtrière, Paris)*

Fabien Lesne

*Laboratoire de Neurologie Expérimentale
(Erasmus, Bruxelles)*

Nick Alaerts

Tous les autres médecins

qui ont collaborés à cette étude :

J.P. Azulay (Marseille)
K. N'Guyen (Marseille)
E. Robin (Marseille)
P. Charles (Paris)
M. Rai (Bruxelles)
W. Meissner (Bordeaux)
C. Goizet (Bordeaux)
F. Tison (Bordeaux)
Y. Péréon (Nantes)
M. Sévin-Allouet (Nantes)
P. Derkinderen (Nantes)
N. Fabre (Toulouse)
P. Calvas (Toulouse)
G. Rudolf (Strasbourg)
S. Courtois (Mulhouse)
L. Guyant-Maréchal (Rouen)
F. Zagnoli (Brest)
C. Guissart (Montpellier)

Et tous les patients qui ont participés à cette étude

