



**HAL**  
open science

# Troubles du rythme dans l'ataxie de Friedreich chez le sujet jeune

Mathilde Egraz

► **To cite this version:**

Mathilde Egraz. Troubles du rythme dans l'ataxie de Friedreich chez le sujet jeune. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03638688

**HAL Id: dumas-03638688**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03638688v1>**

Submitted on 12 Apr 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2020**

**N° 117**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 06 octobre 2020

Par

**Mathilde EGRAZ**

**Troubles du rythme dans l'ataxie de Friedreich chez le sujet jeune**

Dirigée par M. le Docteur Jean-Marc Lupoglazoff

JURY

M. le Professeur Denis Duboc

Président

M. le Professeur Fabrice Extramiana

Membre du jury

M. le Professeur Philippe Charron

Membre du jury

Mme La Docteure Laurence Iserin

Membre du jury

M. le Docteur Jean-Marc Lupoglazoff

Membre du jury

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Denis DUBOC de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Docteur Jean-Marc LUPOGLAZOFF pour m'avoir dirigée ainsi que soutenue dans ce travail et pour m'avoir fait partager ses connaissances et son expérience.

A Madame le Docteur Laurence ISERIN pour m'avoir chaleureusement accueillie pendant six mois et m'avoir transmis son savoir et sa passion pour la cardiopathie congénitale adulte.

A Monsieur le Professeur Fabrice EXTRAMIANA pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour ses cours de rythmologie très formateurs durant mon année de master 2.

A Monsieur le Professeur Philippe CHARRON pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame le Docteur Constance BEYLER, le Docteur Chérine BENZOUID, le Docteur Ronan BONNEFOY et l'ensemble de l'équipe de Cardiologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré, pour m'avoir enseigné la cardiologie pédiatrique avec bienveillance. Merci de m'avoir épaulée et guidée dans mon projet de devenir cardio-pédiatre.

A Madame le Docteur Sophie GUILLEMIN pour m'avoir aidée à la réalisation du protocole de ce travail, et à la gestion de la base de données. Merci pour vos précieux conseils.

A Madame le Docteur Isabelle DENJOY pour la lecture et l'interprétation de l'ensemble des Holters ECG de cette étude.

A Madame le Docteur Isabelle HUSSON pour son aide sur l'évaluation et le suivi neurologique des patients.

A toutes les équipes soignantes rencontrées durant mon internat : merci aux équipes de néonatalogie à Montreuil ; de pédiatrie à Villeneuve Saint Georges et Papeete ; d'endocrinologie au Kremlin Bicêtre ; de radiologie, de pneumologie, de cardiologie et de réanimation à Robert Debré ; et enfin merci à l'équipe de cardiologie adulte à l'HEGP.

A mes amis Anne-Sophie, Bernard et Thanh pour toutes ces années d'études avec bonne humeur et à toute épreuve depuis les bancs de la fac de Paris V jusqu'à aujourd'hui. Onze années à vos côtés qui ont fait naître une amitié précieuse.

A Emilie, mon amie de toujours qui m'a encouragée et soutenue à chaque épreuve. Merci pour ton amitié fidèle, tes conseils, ton écoute et ta présence. Depuis notre enfance à Dakar nos routes se sont croisées, puis nos parcours de vie ce sont suivis. En espérant que nous puissions continuer à avancer ensemble et être toujours là l'une pour l'autre.

A Mathilde pour être à mes côtés depuis le lycée et m'avoir appris à profiter pleinement de la vie. Merci pour ta bonne humeur, nos rires, et tous les bons moments à venir.

A mes amies pédiatres Julie, Julia, Marion, Marie Agathe, Alice et mon fidèle co-interne Tristan. Merci pour ces années d'internat à vos côtés et tous les moments inoubliables qui nous ont soudés. J'espère que nos parcours continueront de se suivre.

A Marine, pour notre colocation à Tahiti qui s'est transformée en une belle amitié. Merci pour tous nos voyages à travers le monde et ceux à venir.

A mes sœurs Apolline et Floriane, pour tous les moments que nous partageons ensemble malgré la distance. Vos caractères et votre détermination font de vous aujourd'hui des personnes avec une force de vie incontestable qui vous permettra j'en suis sûre de réaliser tous vos projets.

A Mamie Odette présente tout au long de mes études, pour m'avoir soutenue et supportée pendant ces longues périodes de révisions à Ambérieu. Tes bons petits plats resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Merci pour ta générosité et ta gentillesse.

A Papou Paul et Mamie Janine, pour avoir toujours cru en moi. Merci pour votre gentillesse, pour tous les bons moments passés à Polliat et ceux à venir.

A mes oncles, tantes et cousins pour leur soutien.

Enfin je souhaite remercier mes parents pour m'avoir soutenue à chaque épreuve tout au long de ma vie, même avec la distance qui nous sépare. Vous m'avez transmis le courage et la persévérance qui m'ont permis de m'accomplir et d'atteindre mes objectifs. J'espère aujourd'hui vous rendre fiers.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>4</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>I. L'ATAXIE DE FRIEDREICH</b> .....	<b>7</b>
1. DEFINITION .....	7
2. PHYSIOPATHOLOGIE .....	7
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	10
3.1. Atteinte neurologique .....	10
3.2. Atteinte orthopédique .....	12
3.3. Atteinte cardiologique .....	13
3.4. Atteinte endocrinienne .....	13
4. DIAGNOSTIC .....	14
5. TRAITEMENTS .....	14
<b>II. ATTEINTE CARDIOLOGIQUE DANS L'ATAXIE DE FRIEDREICH</b> .....	<b>15</b>
1. LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE .....	15
2. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE .....	19
3. LES TROUBLES DU RYTHME .....	20
<b>III. CONTEXTE DE L'ETUDE</b> .....	<b>22</b>
<b>IV. OBJECTIF</b> .....	<b>23</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>24</b>
<b>I. CENTRE DE REFERENCE DE L'ATAXIE DE FRIEDREICH A L'HOPITAL ROBERT DEBRE</b> .....	<b>24</b>
<b>II. SCHEMA DE L'ETUDE ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS</b> .....	<b>25</b>
<b>III. CRITERE D'EVALUATION</b> .....	<b>25</b>
1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	25
2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	26
<b>IV. RECUEIL DES DONNEES</b> .....	<b>28</b>
<b>V. METHODES STATISTIQUES</b> .....	<b>28</b>
<b>VI. ETHIQUE</b> .....	<b>28</b>
1. CONSENTEMENT .....	28
2. PROTECTION DES DONNEES .....	29

3. DECLARATION AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....	29
<b>RESULTATS .....</b>	<b>30</b>
<b>I. DESCRIPTION DE LA POPULATION GENERALE .....</b>	<b>30</b>
1. DIAGRAMME DE FLUX .....	30
2. CARACTERISTIQUES GENERALES.....	31
<b>II. LES TROUBLES DU RYTHME.....</b>	<b>32</b>
1. PREVALENCE DES TROUBLES DU RYTHME.....	32
2. SURVENUE DES TROUBLES DU RYTHME .....	33
3. ANALYSE DES DONNEES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES .....	33
4. FACTEURS ASSOCIES AUX TROUBLES DU RYTHME .....	35
<b>III. LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE .....</b>	<b>37</b>
1. ANALYSE DES DONNEES ECHOCARDIOGRAPHIQUES .....	37
2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVEC UNE CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE .....	39
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>41</b>
<b>I. COMPARAISON DE LA POPULATION DE L'ETUDE A LA LITTERATURE .....</b>	<b>41</b>
<b>II. HISTOIRE NATURELLE DE L'EVOLUTION DES TROUBLES DU RYTHME DANS L'ATAXIE DE FRIEDREICH.....</b>	<b>42</b>
1. PREVALENCE ET SURVENUE DES TROUBLES DU RYTHME .....	42
2. FACTEURS ASSOCIES AUX TROUBLES DU RYTHME .....	43
3. INTERPRETATION DES DONNEES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES .....	45
<b>III. DESCRIPTION DE LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE ET DE SES SPECIFICITES CHEZ LES SUJETS JEUNES....</b>	<b>45</b>
1. PREVALENCE DE LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE .....	45
2. CARACTERISTIQUES ECHOCARDIOGRAPHIQUES DES PATIENTS ATTEINTS D'ATAXIE DE FRIEDREICH .....	46
3. FACTEURS ASSOCIES A LA CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE .....	47
<b>IV. IMPLICATIONS CLINIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>V. LIMITES ET FORCE DE L'ETUDE.....</b>	<b>49</b>
1. FORCE DE L'ETUDE .....	49
2. LIMITES DE L'ETUDE .....	49
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>52</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>59</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>60</b>

## Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché  
ATU : autorisation temporaire d'utilisation  
DAI : défibrillateur automatique implantable  
DTD : diamètre télédiastolique  
DTS : diamètre télésystolique  
ECG : électrocardiogramme  
ESA : extrasystole auriculaire  
ESV : extrasystole ventriculaire  
FARS : Friedreich's Ataxia Rating Scale  
FE : fraction d'éjection  
FR : fraction de raccourcissement  
GAA : guanine-adénine-adénine  
ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale  
PCR : long range polymerase chain reaction  
PP : paroi postérieure  
SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia  
SIV : septum interventriculaire  
SIVd : septum interventriculaire en diastole  
TSV : tachycardie supraventriculaire  
TV : tachycardie ventriculaire  
VG : ventricule gauche

# Introduction

---

## I. L'ataxie de Friedreich

### 1. Définition

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative autosomique récessive représentant la cause la plus fréquente d'ataxie héréditaire. Cette maladie est rare, touchant environ 1 personne sur 50 000 en Europe, soit environ 1 300 patients en France (1)(2). Elle a été décrite pour la première fois en 1863 par le neurologue allemand Nicolaus Friedreich et c'est en 1996 que le gène responsable a été découvert (3). Il s'agit d'une mutation du gène FXN sur le locus q13 du chromosome 9, responsable de l'encodage d'une petite protéine de la matrice mitochondriale, la frataxine. Cette mutation est une expansion du codon guanine-adénine-adénine (GAA) qui est normalement répété moins de 30 fois dans ce gène, tandis que sa répétition atteint 60 et peut dépasser 1000 dans cette pathologie (4). Dans 96% des cas, les malades sont homozygotes pour l'expansion, mais dans moins de 5% des cas, les malades sont hétérozygotes composites c'est à dire que l'une des copies du gène est porteuse d'une expansion et l'autre d'une mutation ponctuelle (5). La mutation responsable de l'affection empêche la production normale de frataxine, ce qui perturbe le métabolisme du fer dans la mitochondrie. Le nombre de codons anormalement répétés est corrélé avec la précocité, la sévérité de la maladie et la probabilité de survenue d'une atteinte cardiaque.

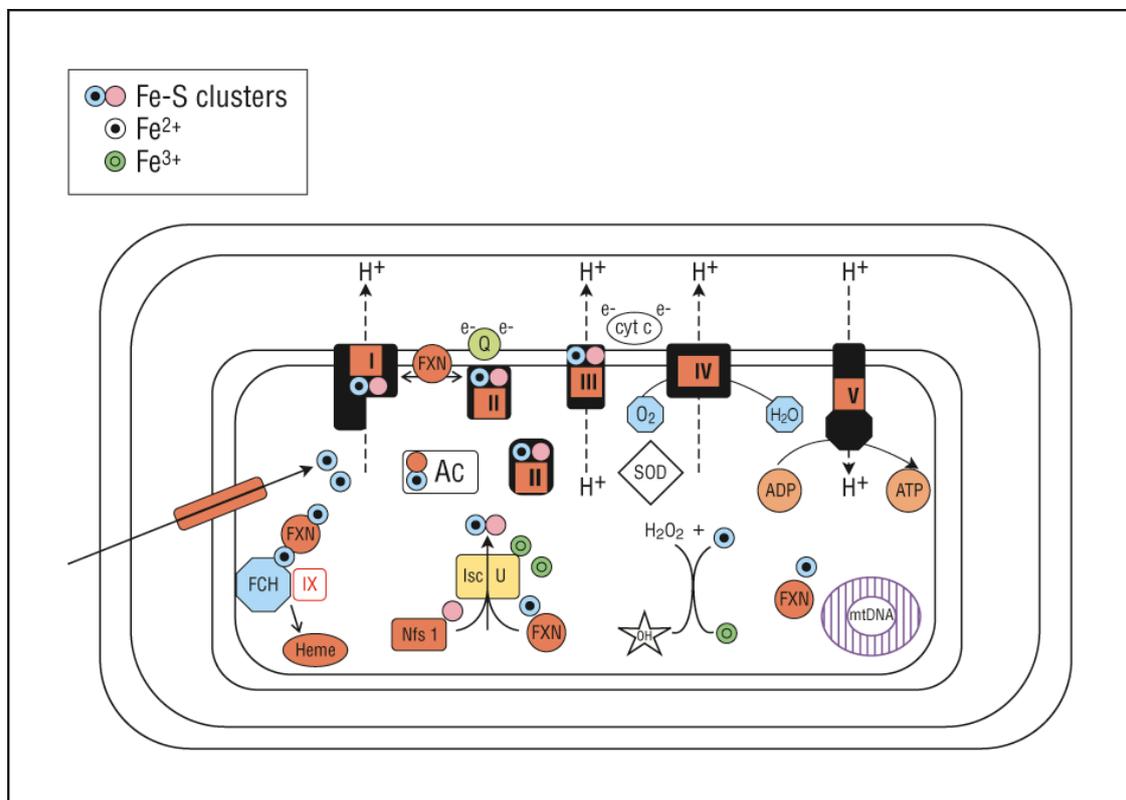
### 2. Physiopathologie

La frataxine, déficiente dans l'ataxie de Friedreich a un rôle à ce jour encore partiellement connu. La frataxine fait partie du complexe permettant la liaison fer-soufre (Fe—S clusters) dans la matrice mitochondriale (6) qui est un cofacteur pour les protéines dans le cycle de Krebs et pour la chaîne respiratoire mitochondriale des complexes I, II, et III. En cas de déficit, il y a un déficit secondaire des complexes Fe—S contenant les protéines ce qui résulte en une diminution de la production d'ATP mitochondriale (7) et une accumulation de fer

libre. La frataxine possède aussi d'autres fonctions partiellement connues, comme un rôle dans le métabolisme/ transport/ stockage du fer (8), la synthèse du hème (9), la biogénèse mitochondriale (10), la régulation de l'apoptose (11) et dans les mécanismes de défense anti oxydant (12). *Figure 1 et 2.*

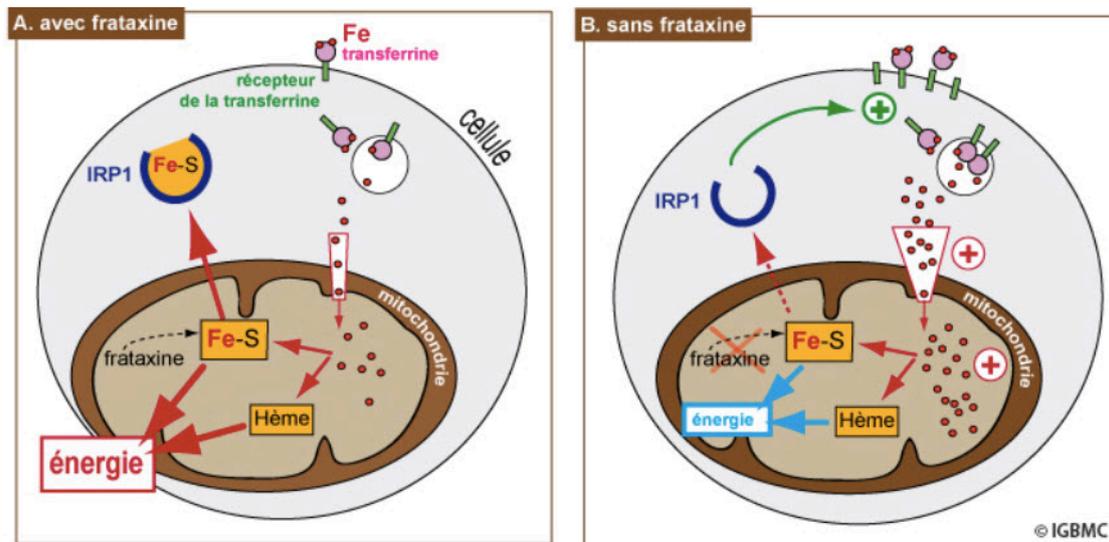
Le stress oxydatif a également un rôle dans l'ataxie de Friedreich. L'augmentation du fer libre dans la mitochondrie aboutit à la formation d'espèces réactives oxygénées (13) responsables de lésion et de mort cellulaire. La première conséquence dans la physiopathologie serait d'abord une diminution de la synthèse du complexe Fe-S tandis que le stress oxydatif et l'accumulation de fer seraient secondaires (14).

Enfin il a été démontré que l'inflammation joue aussi un rôle central. Elle a été identifiée chez le modèle animal et dans les tissus de sujets atteints de la maladie (15). L'étude du transcriptome du sang périphérique a montré une réponse immunitaire inflammatoire innée augmentée chez les sujets atteints d'ataxie de Friedreich avec mutation homozygote pour le gène de la frataxine en comparaison avec les sujets non atteints ou avec mutation hétérozygote (16).



**Figure 1** : Rôle présumé de la Frataxine (FXN), *extrait de Pandolfo 2008*

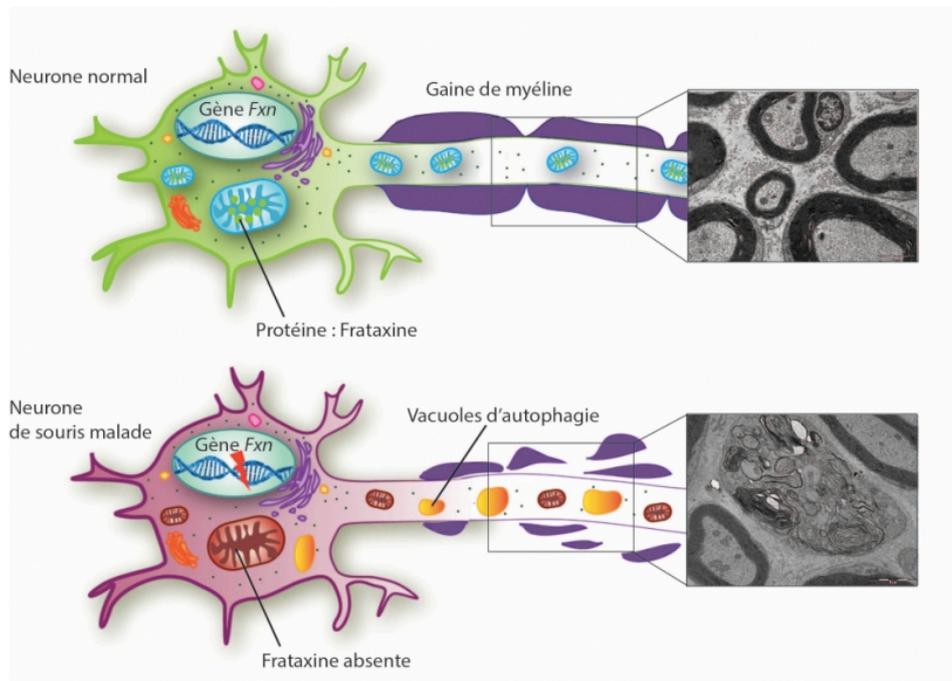
- (1) La frataxine est une protéine chaperonne, apportant  $Fe^{2+}$  à la ferrochelatase (FCH) pour la synthèse de l'hème, permettant la formation de clusters fer-soufre (Fe-S) et maintenant l'aconitase mitochondriale (Ac).
  - (2) La frataxine a une interaction directe avec la chaîne respiratoire mitochondriale (complexes I-V).
  - (3) La frataxine prévient le stress oxydatif et protège les protéines mitochondriales ainsi que l'ADN mitochondrial du fer libre.
- ADP : adénosine diphosphate, ATP : adénosine triphosphate, cyt c : cytochrome c, e- : électron, SOD : superoxyde dismutase.



**Figure 2** : Schéma des conséquences physiopathologiques d'un déficit en frataxine : diminution des clusters Fe-S, augmentation du fer libre mitochondrial, diminution de la synthèse d'énergie mitochondriale. *Extrait de l'institut de génétique et de biologie cellulaire et moléculaire.*

A. Fonctionnement cellulaire avec frataxine B. Fonctionnement cellulaire sans frataxine

L'atteinte est principalement neurologique au niveau des racines ganglionnaires postérieures, du noyau dentelé du cervelet, des cordons postérieurs, des trajets spinocérébelleux et corticospinaux de la moelle et des nerfs périphériques. *Figure 3.* Le cœur et le pancréas constituent les autres sites majeurs atteints dans l'ataxie de Friedreich (17).



**Figure 3** : Le déficit en frataxine entraîne une démyélinisation au niveau neuronal via la formation de vacuoles d'autophagie. *Extrait de l'institut de génétique et de biologie cellulaire et moléculaire.*

En haut neurone normal, en bas, neurone de souris malade avec déficit en frataxine.

### 3. Manifestations cliniques

Les symptômes de la maladie surviennent habituellement entre l'âge de 7 et 14 ans, rarement après 20 ans (80% des cas apparaissent avant l'âge de 20 ans). Cependant la maladie peut se développer beaucoup plus tardivement. Habituellement les premiers symptômes sont des troubles de la marche avec une instabilité en position debout. L'ataxie évolue progressivement au niveau des membres, puis survient une dysarthrie, une cardiomyopathie et une augmentation du risque de diabète de type 1 (18). L'utilisation d'un fauteuil roulant est généralement nécessaire aux alentours de 15 ans après le début des symptômes. L'espérance de vie est réduite en moyenne vers 40 ans et les principales causes de décès sont les complications de la cardiomyopathie (19)(20).

#### 3.1. Atteinte neurologique

Les troubles de l'équilibre retentissent sur la marche et sont à l'origine de chutes, puis il y a une perte progressive de la force musculaire (21). Les troubles de la coordination atteignent aussi progressivement les membres supérieurs, entraînant des difficultés pour

écrire. On décrit dans cette pathologie l'existence d'un syndrome pyramidal, cérébelleux et cordonal postérieur (22).

### *Le syndrome pyramidal*

La voie pyramidale ou voie cortico-spinale est le support de la motricité volontaire. Le faisceau pyramidal comprend les fibres descendantes provenant du cortex moteur et transmet alors la commande motrice du système nerveux central du cortex jusqu'au motoneurone. Son atteinte entraîne une paralysie ou une parésie des muscles de l'organisme, rendant la marche difficile (claudication), voire impossible. L'atteinte du faisceau pyramidal produit un déficit du contrôle moteur entraînant une fatigabilité, une faiblesse des membres inférieurs et l'abolition des réflexes. La spasticité, survenant plus tard et pouvant varier selon les personnes, provoque des douleurs, des contractures et des difficultés de positionnement. On constate alors une perte progressive de la mobilité avec des difficultés pour marcher, se déplacer, effectuer les activités de la vie quotidienne. Le réflexe cutané plantaire (signe de Babinski), est le signe spécifique de cette atteinte pyramidale.

### *Le syndrome cérébelleux*

C'est l'ensemble des symptômes liés à une lésion du cervelet qui représente le centre de l'équilibre et de la coordination des mouvements. Il joue un grand rôle dans l'adaptation des postures (syndrome cérébelleux statique) et dans l'exécution des mouvements volontaires (syndrome cérébelleux cinétique). Parmi les nombreux troubles de l'atteinte cérébelleuse, on distingue des troubles de la marche avec une instabilité en position debout (marche dite pseudo-ébrioise). La démarche se fait aussi avec élargissement du polygone de sustentation. Les enjambées sont irrégulières entraînant des embardées. Les troubles de la coordination des mouvements atteignent progressivement les membres supérieurs entraînant des difficultés pour écrire et une maladresse. L'ataxie cérébelleuse se distingue de l'ataxie proprioceptive grâce au signe de Romberg. Il est réalisé debout, pieds joints, les membres supérieurs tendus devant soi puis on demande au patient de fermer les yeux. Ce signe neurologique témoigne de l'aggravation d'un trouble de l'équilibre par la perte du contrôle visuel. Dans le cas d'une atteinte cérébelleuse, le signe sera donc négatif.

### *Le syndrome cordonal postérieur*

C'est un syndrome médullaire dissocié, lié à une atteinte du cordon postérieur, qui est le plus souvent touché isolément. Des troubles de la sensibilité profonde, conséquence de ce syndrome cordonal postérieur, sont fortement présents dans cette pathologie. En effet, la réalisation d'une activité telle que la marche ne peut se faire qu'à condition que la force des muscles qui sont employés pour effectuer ce mouvement, soit adaptée. Il est donc nécessaire que le cerveau reçoive des informations en permanence, non seulement sur l'état de contraction ou d'étirement des muscles mis en jeu mais également sur la position des différents segments. C'est à ce moment-là qu'interviennent les phénomènes de sensibilité profonde tels que la réception, l'analyse et l'intégration des stimulations nerveuses. Ce syndrome provoque donc des troubles de l'équilibre plus ou moins intenses et des difficultés pour le patient à percevoir son corps dans son environnement.

### *Autres manifestations neurologiques*

Des problèmes d'élocution et une dysarthrie avec des irrégularités dans le ton et l'intensité de la voix font leur apparition en raison de la perte de contrôle des muscles phonateurs. Il en est de même, mais plus tardivement, pour la déglutition (23).

Des troubles oculomoteurs peuvent survenir (nystagmus, abolition du réflexe vestibulo-oculaire...). Quelques malades ont une diminution de l'acuité visuelle ou auditive, du fait d'une atrophie des nerfs optiques ou auditifs.

### **3.2. Atteinte orthopédique**

Des troubles ostéo-articulaires s'ajoutent à ces syndromes. Les pieds creux bilatéraux sont un signe caractéristique dans l'ataxie de Friedreich. On appelle pied creux « pes cavus », un pied où l'arche est très élevée, ce qui crée une charge excessive sur l'avant-pied lors de la mise en charge. Il s'agit d'une manifestation acquise avec la croissance. Le diagnostic peut reposer sur la simple inspection du pied et à l'examen au podoscope ce qui permet de visualiser la répartition des appuis au sol. La marche sur les talons est impossible ou alors au prix d'un récurvatum des genoux important.

Des troubles de la statique rachidienne peuvent également être source de douleurs chroniques et avoir des conséquences néfastes sur les déplacements du patient. Les déformations mises en évidence dans l'ataxie de Friedreich sont la scoliose et la cyphose dans

près de 75 % des cas (24)(25). Lors de la poussée pubertaire, période de croissance où l'ataxie de Friedreich se manifeste le plus souvent, les déformations vont s'accroître. Plus la maladie va être précoce, plus la croissance accompagnée de la maladie sera longue et plus les déformations risquent d'être importantes. L'objectif principal est de stabiliser ces déformations afin d'éviter des complications respiratoires avec le port d'un corset et/ ou le recours à une chirurgie. La cyphose est représentée par une colonne anormalement convexe au niveau dorsal (plan sagittal). La scoliose, elle, montre une colonne déviée vers la gauche et/ou vers la droite, entraînant une forme de « S » visible par radiographie (plans frontal et transversal).

Enfin, une grande instabilité des chevilles est notable et des entorses sont fréquentes chez ce type de patient. On peut également noter des crampes régulières au niveau du mollet dues à la marche sur la pointe des pieds.

### **3.3. Atteinte cardiologique**

Lorsque la maladie survient dans l'enfance ou l'adolescence, une atteinte cardiaque apparaît souvent, 4 à 5 ans après les premiers signes neurologiques (26). Dans certaines formes de l'enfant, elle peut même représenter le premier symptôme. Elle est décelée au début par des examens comme l'électrocardiogramme ou l'échographie cardiaque. Il s'agit d'une cardiomyopathie hypertrophique : le cœur s'épaissit. Cette anomalie peut être grave car elle est à l'origine d'anomalies du rythme et d'une insuffisance cardiaque. Cependant, cette atteinte cardiaque présente une variabilité phénotypique avec des formes asymptomatiques ou parfois des formes graves dès le plus jeune âge. La description de la cardiomyopathie hypertrophique et son retentissement seront détaillés par la suite.

### **3.4. Atteinte endocrinienne**

10 à 20% des patients atteints d'ataxie de Friedreich vont développer un diabète et 30% vont présenter une intolérance au glucose. Il a été démontré chez les patients malades une diminution de la réponse précoce par l'insuline après stimulation témoignant d'une dysfonction des cellules  $\beta$  du pancréas. Le déficit en frataxine entraîne un stress oxydatif avec activation des voies apoptotiques responsable de la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas (27).

## 4. Diagnostic

L'association d'une ataxie progressive et d'une dysarthrie survenant chez le sujet jeune est évocatrice. L'électromyogramme (EMG) montre la présence d'une neuropathie axonale sensitive. Dans 80% des cas, l'échographie cardiaque et l'électrocardiogramme (ECG) sont anormaux en raison de la cardiomyopathie hypertrophique. Le diagnostic repose sur la génétique avec mise en évidence par PCR de l'expansion d'un triplet GAA caractéristique. Le diagnostic prénatal peut être proposé pour les couples à risque.

## 5. Traitements

Il n'y a actuellement pas de traitement permettant de guérir l'ataxie de Friedreich, mais beaucoup d'essais cliniques sont en cours. La prise en charge doit être neurologique, cardiaque et endocrinienne mais également axée sur un traitement symptomatique. La kinésithérapie, l'orthophonie et l'ergothérapie sont indispensables car la réadaptation permet de limiter les pertes fonctionnelles et prévenir certaines complications. Une prise en charge active de la spasticité peut aider à prévenir les contractures permanentes et un traitement de la scoliose est également mis en place pour prévenir les complications cardiopulmonaires.

Le coenzyme Q 10 et ses dérivés (Idébénone) améliorent les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les muscles. L'action d'antioxydant permet de limiter la génération de radicaux libres par la mitochondrie (28). Ce traitement est souvent efficace sur l'hypertrophie cardiaque (29)(30) avec une diminution de l'hypertrophie à l'échocardiographie mais semble avoir beaucoup moins d'effet sur les signes neurologiques (31)(32). Cependant, ce traitement étant dénué d'effets secondaires importants et gênants il est assez largement donné. Il doit être prescrit par les neurologues des centres hospitalo-universitaires sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) car il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ce médicament dans cette indication. La posologie varie de 5 à 7.5 mg/kg/j.

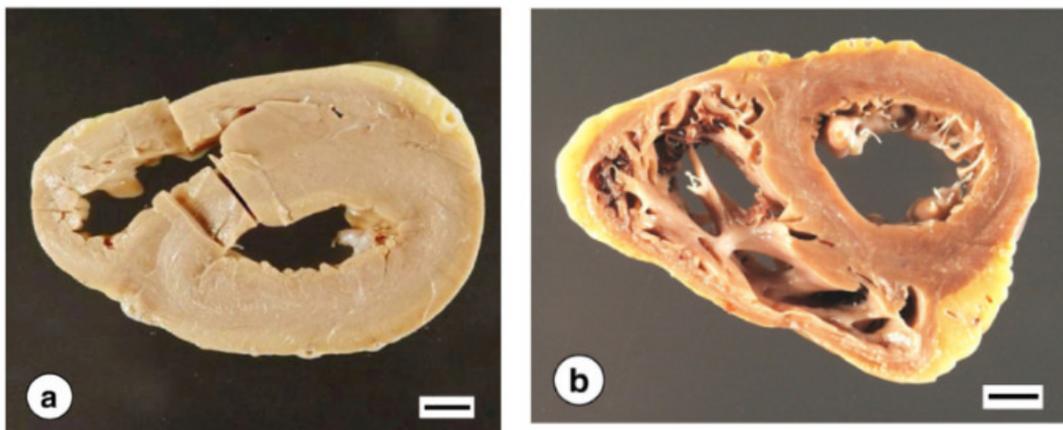
De nouvelles thérapies sont en cours d'étude du fait de l'amélioration de la compréhension de la pathogénie (7). Parmi elles des essais pharmacologiques pour augmenter le taux de frataxine (33), des thérapies de remplacement de protéines et gènes (34), des antioxydants (35), des chélateurs du fer (36) et des modulateurs de l'inflammation (37).

## II. Atteinte cardiologique dans l'ataxie de Friedreich

### 1. La cardiomyopathie hypertrophique

Comme décrit précédemment, la cardiomyopathie hypertrophique représente l'atteinte cardiologique principale chez 90% des patients. Elle est définie par un épaissement des parois du ventricule gauche ( $>15$  mm chez l'adulte et un Zscore  $\geq 2$  chez l'enfant) sans anomalie des conditions de charge (38)(39).

Dans l'ataxie de Friedreich l'hypertrophie est liée à une prolifération importante de mitochondries au sein des cardiomyocytes et une perte de contractilité des fibres. L'hypertrophie est généralement concentrique au niveau du ventricule gauche avec une épaisseur des parois en fin de diastole  $<15$  mm et une absence d'obstacle à la voie d'éjection (40). *Figure 4.*



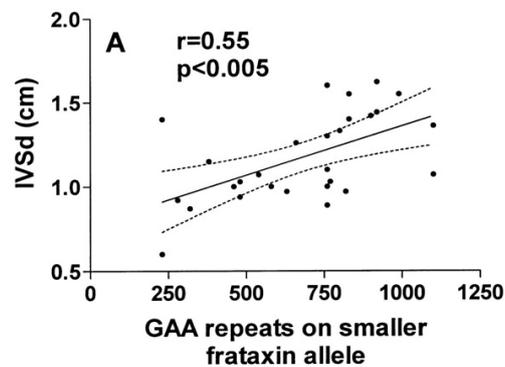
**Figure 4** : Aspect anatomopathologique du cœur dans l'ataxie de Friedreich. *Extrait Koeppe et al 2015.*

- (a) Hypertrophie concentrique biventriculaire
- (b) Hypertrophie du ventricule gauche et du septum interventriculaire, le ventricule droit est dilaté

Il a été démontré que la présence d'une cardiomyopathie et d'une dysfonction cardiaque plus sévère est corrélée au nombre important de triplets GAA (41) ainsi qu'à l'âge précoce de début des symptômes (42). *Figure 5.* En revanche, il n'y a pas de relation établie avec la durée d'évolution de la maladie et la sévérité des symptômes neurologiques.

De plus, un suivi sur 22 ans de 133 malades par Pousset et al. (43) retrouvait un taux de survie à 10 ans de 88,5% avec 80% des décès liés à une cause cardiologique. Les facteurs

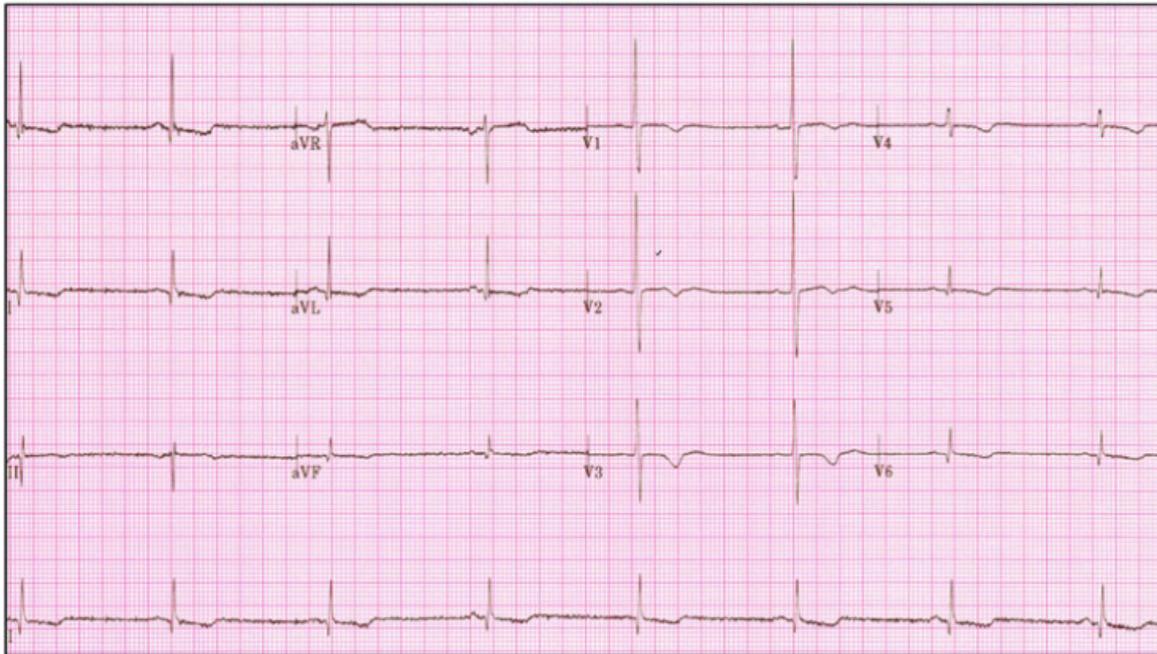
prédictifs de survie étaient une courte répétition des triplets GAA sur l'allèle du gène codant la frataxine, la fraction d'éjection conservée et la masse indexée du ventricule gauche peu augmentée.



**Figure 5** : Relation entre le nombre de triplets GAA dans le gène codant FRDA et l'épaisseur du septum interventriculaire (IVSd). *Extrait de Dutka et al 2000.*

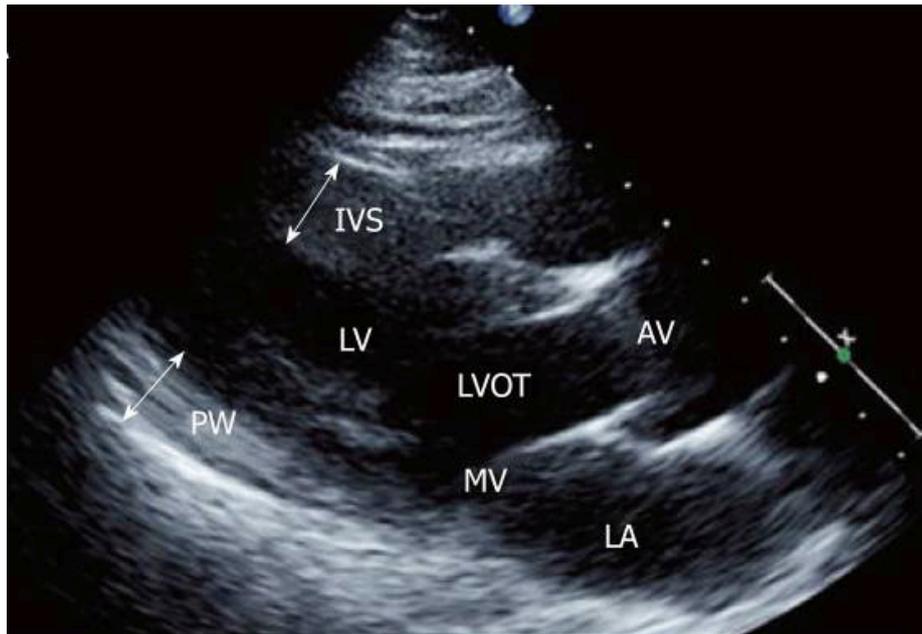
Concernant la population pédiatrique, il existe peu de données, mais il a été retrouvé qu'une cardiomyopathie hypertrophique infra-clinique était fréquente dans cette population avec une dysfonction diastolique associée (44)(45). Un suivi cardiologique régulier est donc nécessaire pour apprécier l'évolution et déterminer le degré de sévérité de la cardiomyopathie (46)(47)(48).

L'électrocardiogramme permet de suspecter l'hypertrophie du ventricule gauche. Il existe souvent des troubles de la repolarisation (30 à 90% des patients) avec en particulier des ondes T négatives dans le territoire postérieur et latéral du ventricule gauche qui chez les patients plus âgés peuvent être pris pour une souffrance myocardique (49)(50)(51)(52). *Figure 6.* L'hypertrophie ventriculaire gauche se traduit à l'ECG par un indice de Sokolow (SV1 + RV5) supérieur à 35mm. Un axe droit est parfois présent. Par ailleurs on peut également retrouver un allongement de l'intervalle QT. Du fait de l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'intervalle QT peut être allongé et ne doit pas faire poser un diagnostic abusif de QT long congénital. Enfin les autres anomalies sont un PR court chez 24% des patients et un bloc inter atrial chez jusqu'à 48% des patients qui pourrait être prédictif d'une arythmie atriale dont l'évolution vers une fibrillation atriale (53)(54).



**Figure 6** : Electrocardiogramme dans l'ataxie de Friedreich. *Extrait Bourke et al 2011.*

L'examen de référence reste l'échocardiographie qui permet de faire le diagnostic de l'hypertrophie ventriculaire gauche avec un aspect hyperéchogène de la texture des parois du ventricule gauche. L'échocardiographie permet de quantifier l'importance de l'hypertrophie en estimant les épaisseurs du ventricule gauche et la masse du ventricule gauche (55). *Figure 7.* Elle paraît plus performante que l'ECG de base dans la détection de la cardiomyopathie liée à la maladie de Friedreich. La fonction systolique est généralement préservée pendant longtemps et ne s'altère qu'en fin de vie. La fonction diastolique, de relaxation du cœur, peut être altérée avant la fonction systolique (56).



**Figure 7** : Echocardiographie 2D d'un patient atteint d'ataxie de Friedreich. *Extrait Hanson et al. 2019.*

Coupe para sternale grand axe montrant un épaississement du septum interventriculaire et du mur postérieur. IVS : septum interventriculaire, PW : mur postérieur, LV : ventricule gauche, LA : oreillette gauche, MV : valve mitrale, AV : valve aortique, LVOT : voie d'éjection du ventricule gauche.

L'utilisation de l'IRM cardiaque présente un certain nombre d'avantages pour l'évaluation de l'ataxie de Friedreich. Cet examen non invasif fournit des données anatomiques (masse du ventricule gauche, hypertrophie du septum avec une reproductibilité inter individuelle supérieure à l'échographie (57)), des données fonctionnelles (fraction d'éjection) et des données permettant de caractériser les tissus (recherche de fibrose). Son utilisation est restreinte actuellement aux patients pour lesquels le diagnostic échographique de cardiomyopathie hypertrophique est incertain (58). L'IRM cardiaque pourrait également être utile pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie car la spectroscopie a détecté une altération des marqueurs cardiaques bioénergétiques chez les malades même en l'absence de cardiomyopathie hypertrophique et de dysfonction systolique (59)(60).

## 2. L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque chez ces patients est la première cause de décès (55)(61). En effet, environ 30% des patients décèdent d'insuffisance cardiaque congestive sévère et un peu moins de 20% auront une arythmie sévère causant le décès (19).

La progression de l'insuffisance cardiaque peut être difficile à détecter car la fraction d'éjection du ventricule gauche se dégrade généralement rapidement avant le décès mais reste pendant longtemps conservée ; et la corrélation clinique est difficile du fait du handicap et du fait qu'il n'existe pas de lien entre la sévérité neurologique et cardiologique (62). Une conférence de consensus en 2014 pour la prise en charge des patients atteints d'ataxie de Friedreich recommande ainsi la réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie dès le début de la prise en charge et la nécessité d'adresser les malades à un cardiologue en cas de symptômes cardiologiques (63)(64).

L'utilisation des Bêta-bloquants (effet inotrope négatif) n'a pas d'effet dans l'ataxie de Friedreich car la biologie cellulaire est différente de celle d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive où l'effet de ces drogues a été prouvé (65). Dans cette maladie la masse de protéines mitochondriales est augmentée mais l'énergie libérée dans le cœur est diminuée, ce qui a pour conséquences que les mitochondries ne seront pas capable de métaboliser correctement les acides gras et ainsi seront plus dépendantes du glycogène et du glucose pour la libération d'énergie (61).

On observe également une diminution de l'index de perfusion myocardique associée à une atteinte de la microcirculation et l'accumulation de fibrose dans le cœur (66). Ainsi les patients peuvent avoir des douleurs thoraciques ou des symptômes de bas débit coronaire en l'absence d'atteinte coronaire épicaudique (67).

L'assistance ventriculaire gauche est utilisée à des stades tardifs de la maladie (68). La transplantation cardiaque dans cette pathologie reste cependant controversée. Il n'y a actuellement pas d'indication du fait du caractère dégénératif de la maladie mais des séries de quelques patients en stade terminal d'insuffisance cardiaque avec une atteinte neurologique modérée ont pu bénéficier d'une transplantation cardiaque avec une amélioration notable de la qualité de vie et une absence de récurrence de cardiomyopathie sur le greffon lors du suivi (69)(70)(71). Ces cas restent cependant exceptionnels.

### 3. Les troubles du rythme

Sur le plan rythmologique, on observe des troubles du rythme supraventriculaires de type flutter et surtout fibrillation atriale chez les sujets de 35-40 ans ce qui est beaucoup plus tôt que dans la population générale (72)(53)(73)(43). Ces troubles du rythme résultent de la progression précoce de fibrose au niveau atrial (66) et sont le marqueur d'une dysfonction ventriculaire gauche avec un pronostic péjoratif (74).

Le passage en fibrillation atriale peut entraîner un épisode d'insuffisance cardiaque et représente la principale cause de mortalité avant 40 ans dans la population atteinte d'ataxie de Friedreich (62)(19). La prise en charge est bien codifiée avec un traitement anticoagulant et la réduction du trouble du rythme par un anti arythmique voire une cardioversion. En cas de retour en rythme sinusal un traitement anti arythmique préventif des récurrences est nécessaire. En cas de fibrillation atriale symptomatique et réfractaire aux traitements anti arythmiques une ablation par cathétérisme peut être proposée. Sa réalisation chez un patient de 38 ans atteint d'ataxie de Friedreich (75) a montré une cicatrice atriale dense liée à la fibrose ayant progressée au point d'entraîner une isolation acquise des veines pulmonaires avant toute délivrance de radiofréquence. En revanche la fibrillation atriale était toujours induite avec un aspect spontanément organisé.

Il existe actuellement peu d'études sur le monitoring ECG chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich symptomatiques et asymptomatiques. Il a été retrouvé également des troubles du rythme supraventriculaires avec parfois des tachycardies atriales (76) et des arythmies ventriculaires (77) chez certains patients mais la fréquence de ces événements est inconnue.

En revanche des extrasystoles atriales semblent présentes sur les Holters réalisés chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich (78)(79)(80). L'étude de Weidemann et al. (46) a montré sur les Holters ECG la présence d'extrasystoles supraventriculaires, prédominantes en cas de cardiomyopathie sévère, avec une prévalence de 63% (63% isolées, 38% de doublets et 38% de salves) ce qui pourrait être les prémices d'une évolution vers une fibrillation atriale.

Concernant la fréquence cardiaque, elle dépend de l'influence relative entre le système sympathique et parasympathique sur le nœud sinusal. Les anomalies des nerfs cardiaques et des ganglions décrites dans l'ataxie de Friedreich entraînent une augmentation de la sécrétion

de catécholamines. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich (79) montre une fréquence cardiaque plus élevée chez ces patients sur 24h et avec une différence plus marquée sur la fréquence cardiaque nocturne. Ainsi l'activité sympathique est augmentée chez ces patients, et l'activité parasympathique à l'inverse est diminuée comme en témoigne les fréquences cardiaques nocturnes élevées.

Enfin, la survenue de mort subite est une des complications de l'ataxie de Friedreich mais reste rare (18)(81). Les troubles du rythme, les troubles de la conduction atrio-ventriculaire et les sténoses des artères coronaires dues à de la fibrose sous intimale et une dégénérescence médiale sont les principales causes de mort subite chez ces malades (82). En règle générale, l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiquée en prévention secondaire après une mort subite avortée ou après une arythmie ventriculaire soutenue, sans cause réversible identifiable (83)(84). Dans le cas de l'ataxie de Friedreich, l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire de la mort subite doit faire l'objet d'une décision collégiale mais peut être raisonnable s'il existe  $\geq 2$  facteurs de risque majeurs pour mort subite (histoire familiale de mort subite, syncope inexpiquée, réponse tensionnelle anormale à l'effort, épaisseur de la paroi VG, tachycardie ventriculaire non soutenue) (38). Cela permettrait la prévention des arythmies et des morts subites et son utilisation semble sécurisée chez les enfants atteints de la maladie (85).

### III. Contexte de l'étude

Chez l'enfant et l'adulte jeune il n'y a actuellement aucune donnée permettant de décrire les troubles du rythme dans l'ataxie de Friedreich. Le suivi des sujets jeunes atteints de la maladie dans le centre de référence à l'Hôpital Robert Debré comprend un Holter-ECG systématique, enregistrement sur 24 heures du rythme cardiaque, permettant de rechercher des troubles du rythme. La lecture de ces Holters a montré qu'il existe souvent des extrasystoles, plus ou moins ressenties par les patients, et parfois des troubles du rythme supraventriculaires qui nécessitent rarement un traitement mais qui sont probablement les signes préliminaires d'un passage durant l'âge adulte à des troubles du rythme auriculaire plus organisés comme la fibrillation auriculaire et les flutters.

Nous avons retenu le cas d'une patiente suivie à Robert Debré depuis l'âge de 11 ans pour une ataxie de Friedreich, qui dans les suites post opératoire d'une arthrodeuse, a présenté une défaillance hémodynamique suivie d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire ayant résisté à plusieurs doses de charge de Cordarone et 3 cardioversions, n'ayant répondu qu'à un traitement combiné par Cordarone et Bétabloquant. Cette patiente âgée de 23 ans avait sur le plan neurologique perdu la marche et avait un score ICARS à 66, FARS à 107,5 et SARA à 29,5. Sur le plan cardiologique elle avait une cardiomyopathie assez bien équilibrée avec au dernier contrôle échographique une fraction d'éjection du ventricule gauche conservée et un septum interventriculaire en diastole mesuré à 15,5mm. Cependant une extrasystolie auriculaire avec quelques salves étaient connues sur les différents Holters de suivi.

Ainsi l'utilisation des données Holters-ECG pour décrire les troubles du rythme chez ces sujets jeunes atteints d'ataxie de Friedreich paraît essentiel afin de mieux comprendre l'évolution rythmologique vers une fibrillation atriale. Cela permettrait également de proposer un suivi plus adapté et de discuter éventuellement de traitements anti-arythmiques de façon plus précoce afin de réduire la mortalité.

## **IV. Objectif**

L'objectif principal de cette étude est de décrire les troubles du rythme en dehors de tout traitement à visée cardiologique dans une population de sujets jeunes atteints d'ataxie de Friedreich.

L'objectif secondaire est de rechercher si ces troubles du rythme sont associés à une atteinte génétique, à une cardiomyopathie hypertrophique ou à une atteinte neuromusculaire sévère ainsi qu'à la durée d'évolution de la maladie.

Il s'agit également de décrire les cardiomyopathies hypertrophiques dans cette population notamment leur prévalence et leur présentation.

## Matériels et méthodes

---

### I. Centre de référence de l'ataxie de Friedreich à l'hôpital Robert Debré

Le Centre de Référence de l'ataxie de Friedreich à l'hôpital Robert Debré (Paris 19<sup>ème</sup>) comporte comme tous les Centres de Référence une importante activité de consultations pour le suivi global des patients atteints de l'ataxie de Friedreich. Plus de 50 patients y sont pris en charge, avec un début de suivi compris entre 6 et 25 ans, et un suivi moyen entre 2 à 6 ans (un tiers ayant un suivi inférieur à 3 ans et deux tiers ayant un suivi supérieur à 3 ans). À Robert Debré, l'évolution de la maladie est en moyenne inférieure à 10 ans au début de la prise en charge, il s'agit donc d'une population jeune avec des atteintes variables. Il n'y a actuellement pas de population aussi jeune avec moins de 10 ans d'évolution de la maladie, ayant commencé les premiers symptômes avant 14 ans et ayant un suivi protocolaire sur autant d'année décrit.

La prise en charge de la maladie par le centre de référence doit être la plus précoce possible afin de permettre le maintien et le développement de l'autonomie (mobilité, scolarité, loisirs). Le but est d'accompagner les périodes de croissance, puberté, adolescence ; mais aussi les modifications physiques et psychiques ; de renforcer les liens parentaux ; pour une mise en place progressive des prises en charge.

Les enfants sont accueillis en semaine toute la journée avec les mêmes horaires qu'une scolarisation ordinaire à une fréquence d'une fois tous les 6 mois. La prise en charge est tout d'abord médicale avec plusieurs consultations organisées notamment neurologique pour évaluation de la perte de la force musculaire, des limitations articulaires, des déformations orthopédiques ou des gênes à l'autonomie. Ce suivi comprend également une consultation annuelle de cardiologie avec réalisation d'un électrocardiogramme, d'un holter-ECG et d'une échocardiographie. La prise en charge est également rééducative avec de la kinésithérapie toujours dans le but d'améliorer l'autonomie et les capacités des patients. Enfin, ces patients bénéficieront d'une prise en charge psychologique.

A l'issue de chaque consultation, un questionnaire est rempli par les différents intervenants puis les données sont rentrées dans la base de données informatiques FRIEDOBS.

## **II. Schéma de l'étude et caractéristiques des patients**

Il s'agit d'une étude descriptive mono-centrique transversale prospective réalisée dans le centre de référence de suivi des sujets jeunes atteints d'ataxie de Friedreich à Paris, Hôpital Robert Debré.

L'inclusion des sujets a été réalisée d'Octobre 2014 à Janvier 2020 dans le cadre de la cohorte FRIEDOBS : analyse observationnelle de sujets présentant une ataxie de Friedreich, en pédiatrie.

Ont été inclus dans l'étude, les jeunes patients atteints d'ataxie de Friedreich génétiquement confirmée, suivis dans le centre de référence sans critère d'âge et participant à la cohorte FRIEDOBS. Le diagnostic génétique repose sur analyse de l'ADN par PCR (long range polymerase chain reaction) ou Southern Blot retrouvant une expansion d'un nucléotide GAA situé dans l'intron 1 du gène de la frataxine (localisation sur le chromosome 9 en 9q13).

Ont été exclus de l'étude les patients sous traitement par BétaBloquant dès l'inclusion dans le protocole FRIEDOBS, perdus de vue, ou ayant interrompu leur participation à la recherche.

## **III. Critère d'évaluation**

### **1. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est de rechercher s'il existe ou non des troubles du rythme au sein de cette population jeune de sujets atteints d'ataxie de Friedrich. Pour cela un Holter ECG digitalisé sur 24H a été réalisé de façon annuelle chez l'ensemble des patients. L'Holter ECG consiste en un enregistrement de l'électrocardiogramme sur 24h afin de mettre en évidence un trouble du rythme. La pose est rapide, effectuée par une infirmière, avec 5 électrodes collées sur le thorax et connectées à un boîtier qui est glissé dans une pochette placée en bandoulière. Le patient reçoit un journal de bord pour noter les incidents et /ou symptômes qui pourraient se présenter en cours d'enregistrement et il poursuit ses activités habituelles. Le boîtier est rapporté le lendemain et les tracés sont tous interprétés par un même médecin rythmologue pédiatrique.

En cas de troubles du rythme avéré, les patients seront classés en sous-groupes : Extrasystoles auriculaires (ESA) isolées, salves d'extrasystoles auriculaires, tachycardie ventriculaire (TV), tachycardie supraventriculaire (TSV) ou extrasystole ventriculaire (ESV). Les extrasystoles étaient retenues lorsqu'elles étaient fréquentes, défini par une fréquence > 20 sur 24h.

Une mesure de la moyenne de la fréquence cardiaque était également effectuée sur 24h, puis en diurne et en nocturne via l'Holter ECG.

Un électrocardiogramme 12 dérivations standard était aussi réalisé avec mesure de la fréquence cardiaque (FC), du PR, du RR, du QT et du QTc selon la formule de Bazett. Son interprétation était faite en accord avec les normes pédiatriques selon l'âge (86). L'hypertrophie ventriculaire gauche était définie par un index de Sokolow :  $SV1 + RV5 > 35\text{mm}$ . Le déclin du segment ST était défini par un déclin du point J (jonction du QRS et du ST) supérieur ou égal à 1,5mm dans les dérivations précordiales et supérieur ou égal à 1mm dans les dérivations des membres. L'inversion de l'onde T est définie comme anormale si elle survient en V2 à V6, DII, DIII ou AvF.

## 2. Critères de jugement secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont tout d'abord les facteurs associés à ces troubles du rythme :

- L'atteinte génétique :

Elle a été évaluée par la longueur de l'expansion de triplet GAA dans le premier intron du gène codant pour la frataxine sur le chromosome 9.

- La cardiomyopathie hypertrophique :

La cardiomyopathie hypertrophique chez l'enfant est définie par un septum interventriculaire en diastole (SIVd)  $\geq +2$  Zscore.

La mesure du septum interventriculaire en diastole (SIVd) en millimètres a été faite en échocardiographie puis mesuré en Zscore selon l'algorithme de Petterson et al. JASE 2008 (87).

- L'atteinte neuromusculaire :

Elle a été évaluée par l'échelle FARS (*Friedreich's Ataxia Rating Scale*) comprenant une évaluation du niveau fonctionnel de l'ataxie côté de 0 à 6 ; une évaluation des activités de la vie quotidienne avec 9 items côtés de 0 à 4 ; et enfin un examen clinique

neurologique complet sur 117 points. Le total des trois parties ci-dessus est sur 159 points, plus le score est élevé plus la pathologie est invalidante. Cette évaluation neurologique était réalisée par un même neurologue pédiatre expérimenté. Nous nous intéresserons à la FARS fonctionnelle dans ce contexte.

- La durée d'évolution de la maladie

Enfin le dernier critère d'évaluation secondaire est la description de la cardiomyopathie hypertrophique chez ces patients. Cette évaluation a été faite par une échocardiographie réalisée par un même cardio-pédiatre expérimenté sur un unique appareil échographique (Vivid 7 (3.5MHZ), General Electric Vingmed Ultrasound). Une coupe longitudinale grand axe était réalisée avec mesure en mode TM (temps mouvement) : du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTD) en millimètres, du diamètre télésystolique du ventricule gauche (DTS) en millimètres, du septum interventriculaire (SIV) en diastole et en systole en millimètres puis exprimé en Zscore selon la formule de Petterson et Al. JASE 2008 (87), de la paroi postérieure du ventricule gauche (PP) en diastole et en systole en millimètres, de la masse du ventricule gauche en grammes et de la masse indexée en grammes par mètre carré. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FE) en pourcentage et la fraction de raccourcissement (FR) en pourcentage étaient calculées par la formule de Simpson's sur une coupe axiale 4 cavités. Le Doppler standard pulsé sur coupe axiale 4 cavités a été utilisé pour la mesure des vitesses du flux transmitral diastolique précoce (onde E), et tardif (onde A) et évaluation du rapport E/A. Enfin l'évaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche a été réalisée par la mesure en doppler tissulaire (DTI) sur coupe axiale 4 cavités de l'onde E' et A' à l'anneau mitral au niveau de la paroi latérale, à l'anneau mitral au niveau du septum et en plein septum pour évaluation du rapport E'/A'. La vitesse de déplacement de l'anneau mitral en Doppler tissulaire myocardique (DTI) est un paramètre reflétant les conséquences de l'allongement des fibres myocardiques annulaires dans le plan longitudinal. Nous avons déterminé dans un second temps du rapport E/E' en septal, latéral et plein septum.

Actuellement il n'existe pas de normes pédiatriques pour le Doppler tissulaire. Pour déterminer la prévalence d'anomalies Doppler concernant le remplissage du ventricule gauche (rapport E/A), la relaxation (E'), la rigidité (rapport E/E') chez les sujets atteints d'ataxie de Friedreich, les données d'une large population pédiatrique saine ont été utilisées, classées par âge pour les mesures du doppler tissulaire et standard (88).

## **IV. Recueil des données**

La base de données informatiques FRIEDOBS au sein de laquelle les données cliniques ont été saisies de manière prospective a été utilisée pour cette étude.

Les patients du centre de référence sont vus en consultation tous les 6 mois avec données saisies par les médecins à l'issue de la consultation. Concernant le dossier cardiologique, le questionnaire comprend plusieurs parties : renseignements généraux du patient, antécédents, traitements, examen clinique, données ECG, données Holter et données échographiques.

Les données concernant la dernière consultation de cardiologie, sans traitement par Béta-bloquant, ont été utilisées pour faire l'état des lieux des troubles du rythme dans cette population jeune suivie pour ataxie de Friedreich.

## **V. Méthodes statistiques**

Le recueil a été effectué selon une grille standardisée sur le logiciel Excel. Les variables continues sont exprimées par leur médiane (rang minimum et maximum) ou leur moyenne +/- Dérivation Standard (DS). Les variables catégorielles sont exprimées en fréquence et pourcentage. L'association entre deux groupes est testée par un test du Chi<sup>2</sup> ou un test de Fisher pour les variables catégorielles et un t-test pour les variables continues. Une différence avec  $p < 0,05$  est jugée statistiquement significative. Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant une analyse de Kaplan Meyer.

L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel NCSS 2020.

## **VI. Ethique**

### **1. Consentement**

Les patients et/ou leurs parents ont été informés de cette étude et ne se sont pas opposés à l'utilisation de leurs données de soin à visée de recherche.

## **2. Protection des données**

Les patients ont été identifiés dans la base de données par un numéro unique. Les données anonymisées ont été collectées par l'investigateur de l'étude. Les personnes ayant un accès direct prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité, ainsi qu'aux résultats obtenus. La déclaration a été faite auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés.

## **3. Déclaration au Comité de protection des personnes**

Cette étude a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes et l'accord du comité d'éthique local.

# Résultats

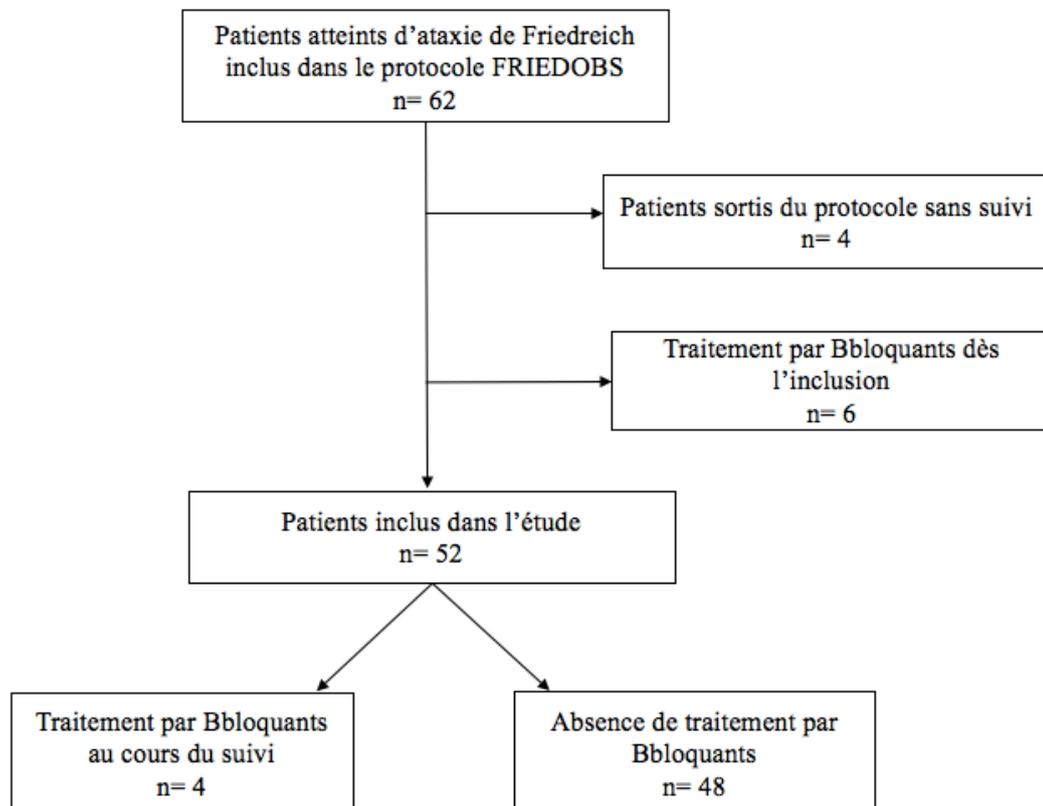
---

## I. Description de la population générale

### 1. Diagramme de Flux

62 patients ont été inclus dans le protocole FRIEDOBS pour le suivi d'une ataxie de Friedreich. *Figure 8*. Sur l'ensemble de ces patients, 52 patients ont été inclus dans l'étude après exclusion des patients sortis du protocole sans consultations de suivi et ceux ayant un traitement par bétabloquants dès l'inclusion dans le protocole FRIEDOBS.

Dans la population étudiée, 48 patients (92%) n'auront pas de traitement par bétabloquants et 4 patients (8%) auront un traitement par bétabloquants au cours de leur suivi.



**Figure 8 :** Diagramme de Flux

## 2. Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des patients inclus dans l'étude sont résumées dans la *Table 1*. L'âge moyen de la population au moment de l'étude était de  $17,9 \pm 5,6$  ans et la moitié était de sexe masculin. L'âge moyen des premiers symptômes était de  $7,3 \pm 3,2$  ans avec une durée d'évolution de la maladie en moyenne de  $10,9 \pm 4,9$  ans. La population comprenait sept fratries avec des patients généralement asymptomatiques au moment du diagnostic qui était réalisé entre 5 et 14 ans. L'atteinte neurologique était déjà avancée avec en moyenne un score FARS à  $88,9 \pm 23$ , un score ICARS à  $52,8 \pm 16,7$  et un score SARA à  $22,6 \pm 7,6$ . 33 patients (63%) utilisaient un fauteuil roulant dont 16 (31%) ayant perdu la marche. Concernant l'examen cardiologique, tous avaient un examen normal sans signe d'insuffisance cardiaque, 11 (21%) se plaignaient de palpitations et 3 (6%) avaient eu des événements graves qui se révélaient être des malaises. La durée moyenne de suivi entre l'inclusion dans le protocole FRIEDOBS et notre évaluation était de  $30 \pm 16$  mois.

Caractéristiques générales (n=52)		Première consultation	Consultation de l'étude
<i>Clinique</i>			
Age (ans)	moyenne $\pm$ SD	$15,5 \pm 5,5$	$17,9 \pm 5,6$
Sexe masculin	n (%)	26 (50%)	26 (50%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	moyenne $\pm$ SD	$18,2 \pm 3,9$	$19 \pm 3,6$
Durée d'évolution maladie (ans)	moyenne $\pm$ SD	$8,3 \pm 4,9$	$10,9 \pm 4,9$
Âge de début des symptômes (ans)	moyenne $\pm$ SD	$7,3 \pm 3,2$	$7,3 \pm 3,2$
<i>Génétique</i>			
Nombre de triplet GAA			
Allèle 1	moyenne $\pm$ SD	$805,4 \pm 162,4$	$805,4 \pm 162,4$
Allèle 2	moyenne $\pm$ SD	$888,7 \pm 220,2$	$888,7 \pm 220,2$
<i>Neurologique</i>			
Utilisation d'un fauteuil roulant	n (%)	25 (48%)	33 (63%)
Perte de la marche	n (%)	12 (23%)	16 (31%)
Score ICARS	moyenne $\pm$ SD	$40,4 \pm 17,8$	$52,8 \pm 16,7$
Score FARS	moyenne $\pm$ SD	$72,3 \pm 23,9$	$88,9 \pm 23$
Score SARA	moyenne $\pm$ SD	$17,5 \pm 8$	$22,6 \pm 7,6$
<i>Cardiologique</i>			
Présence palpitations	n (%)	2 (4%)	11 (21%)
Evénements graves	n (%)	0 (0%)	3 (6%)
<i>Délai moyen entre la première consultation et celle de l'étude</i>			30 mois (+/- 16)

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques, génétiques, neurologiques et cardiologiques de la population.

## II. Les troubles du rythme

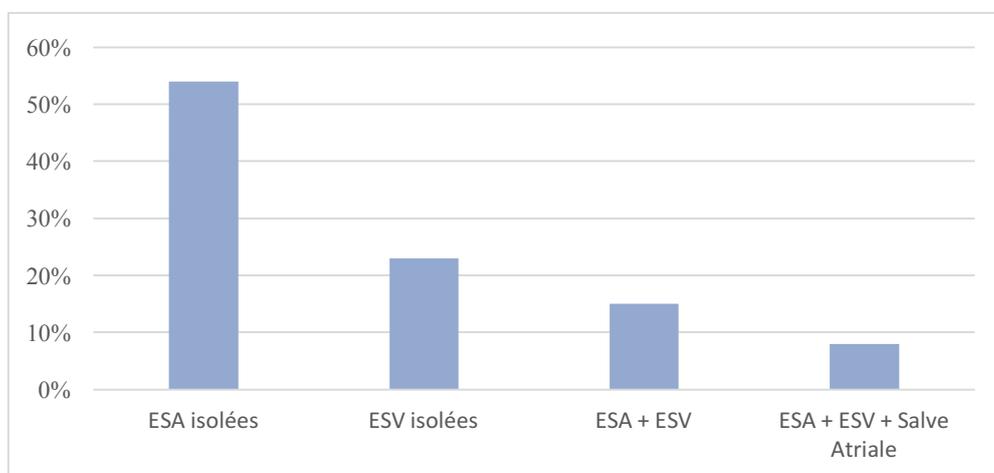
### 1. Prévalence des troubles du rythme

Sur les 52 patients de l'étude, 13 (25%) avaient une anomalie au Holter ECG réalisé sur 24h tandis que 39 (75%) avaient un Holter ECG normal *Table 2*. L'ensemble des patients avaient un rythme sinusal au moment de l'évaluation, il n'a pas été retrouvé d'arythmie type fibrillation atriale ou flutter, ni de tachycardie ventriculaire.

Présence d'une anomalie au Holter	n	%
Oui	13	25%
Non	39	75%
Type d'anomalie		
ESA + ESV + Salve Atriale	1	8%
ESA + ESV isolées	2	15%
ESV isolées	3	23%
ESA isolées	7	54%

**Tableau 2 :** Prévalence et type des anomalies au Holter ECG sur 24h.  
ESA : extrasystoles atriales, ESV : extrasystoles ventriculaires.

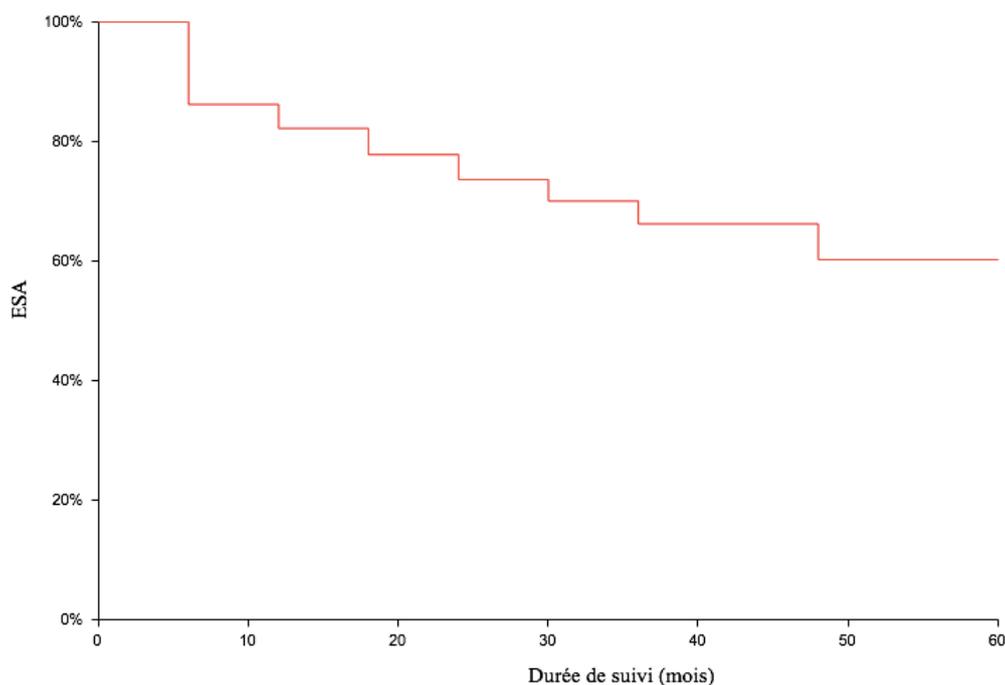
En revanche parmi les anomalies au Holter ECG : 7 patients (54%) présentaient des extrasystoles atriales (ESA) isolées fréquentes, 3 patients (23%) avaient des extrasystoles ventriculaires (ESV) isolées, 2 patients (15%) avaient à la fois des extrasystoles atriales et ventriculaires isolées et enfin 1 patient (8%) avait à la fois des extrasystoles atriales dont des salves brèves et des extrasystoles ventriculaires isolées. *Figure 9*.



**Figure 9 :** Prévalence des extrasystoles atriales et ventriculaires dans la population.

## 2. Survenue des troubles du rythme

Les extrasystoles atriales isolées fréquentes représentaient la principale anomalie détectée sur les Holter ECG. Les patients inclus dans le protocole bénéficiaient d'une évaluation cardiologique annuelle avec un Holter ECG systématique. Nous nous sommes intéressés à la survenue de ces extrasystoles atriales au cours du suivi. *Figure 10*. La survenue d'extrasystoles atriales était plus importante au 6<sup>ème</sup> mois de suivi mais apparaissait progressivement et continuellement au cours du suivi.



**Figure 10** : Survenue des extrasystoles atriales au cours du temps (mois de suivi).  
ESA : extrasystoles atriales

## 3. Analyse des données électrocardiographiques

Sur les 52 patients, les électrocardiogrammes étaient anormaux chez 50 patients (96%) qui présentaient tous des anomalies de la repolarisation avec des ondes T négatives en V5 V6 et en inférieure, secondaire à la cardiomyopathie. Seul 2 patients (4%) présentaient un électrocardiogramme normal.

Il n'y avait pas d'anomalie retrouvée sur la durée du PR, du RR du QT et du QTc au sein de la population. *Table 3*. L'analyse des Holvers retrouvait en moyenne une fréquence

cardiaque sur 24h à  $87,8 \pm 7,9$  bpm, une fréquence cardiaque diurne à  $96 \pm 9$  bpm et une fréquence cardiaque nocturne à  $77 \pm 8,1$  bpm. *Table 3.*

<b>Données ECG et Holter ECG (n=52) moyenne <math>\pm</math> SD</b>	
<b><i>ECG</i></b>	
FC (bpm)	$85,7 \pm 11,3$
PR (msec)	$127,4 \pm 13,9$
RR (msec)	$689,8 \pm 118,2$
QT (msec)	$353,3 \pm 20,4$
QTc (msec)	$416,2 \pm 24,3$
<b><i>Holter ECG</i></b>	
FC 24h (bpm)	$87,8 \pm 7,9$
FC jour (bpm)	$96 \pm 9$
FC nuit (bpm)	$77 \pm 8,1$

**Tableau 3 :** Paramètres électrocardiographiques

Les patients atteints d'ataxie de Friedreich qui présentaient des anomalies au Holter ECG avec notamment la présence d'extrasystoles atriales et ventriculaires n'avaient pas de différence significative concernant le PR, le RR, le QT, le QTc ni les fréquences cardiaques diurnes et nocturnes, par rapport aux patients ayant des Holvers ECG normaux. *Table 4.*

	<b>Patients avec anomalie Holter</b>	<b>Patients sans anomalie Holter</b>	<b>P value</b>
	n=13 (25%)	n=39 (75%)	
FC 24h (bpm)	$86,5 \pm 3,3$	$88,3 \pm 8,8$	0,48
FC jour (bpm)	$93 \pm 5,1$	$97 \pm 9,7$	0,16
FC nuit (bpm)	$77,33 \pm 3,4$	$76,9 \pm 9,2$	0,87
PR (msec)	$126,4 \pm 9,7$	$127,6 \pm 15,1$	0,79
RR (msec)	$686,9 \pm 79$	$690,6 \pm 128,4$	0,92
QT (msec)	$351,6 \pm 17,2$	$353,8 \pm 21,5$	0,74
QTc (msec)	$414,2 \pm 30$	$416,9 \pm 22,5$	0,73

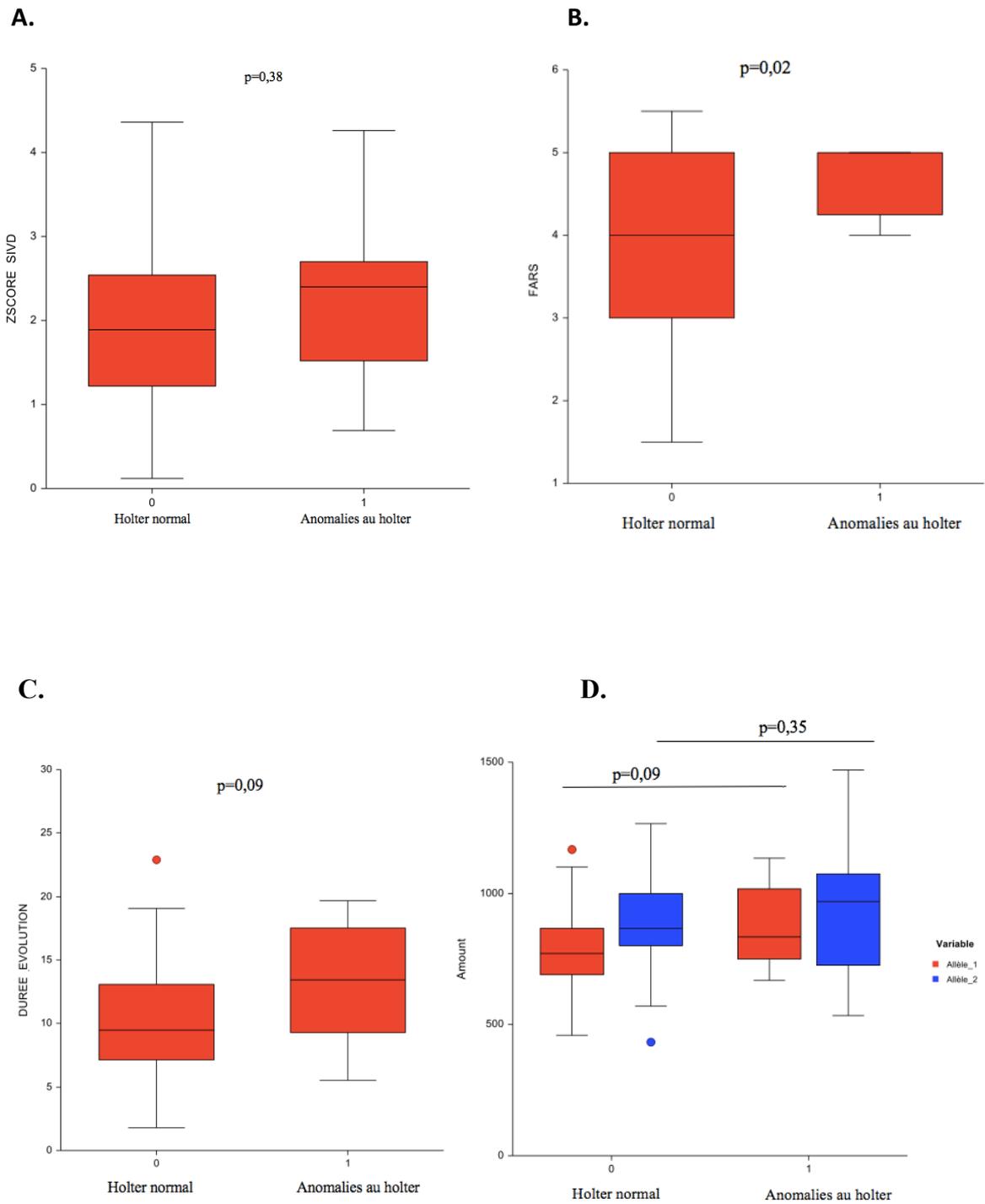
**Tableau 4 :** Comparaison des données électrocardiographiques entre les patients ayant des extrasystoles et les patients avec Holvers ECG normaux.

#### 4. Facteurs associés aux troubles du rythme

Les patients atteints d'ataxie de Friedreich, ayant des extrasystoles au Holter ECG, avaient significativement une atteinte neurologique plus sévère avec une FARS fonctionnelle en moyenne à  $4,7 \pm 0,4$  versus  $3,9 \pm 1,2$ ,  $p= 0,02$ . *Table 5*. En revanche le nombre de triplets GAA et la durée d'évolution de la maladie n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes. Concernant la cardiomyopathie hypertrophique, elle était définie par un Zscore du septum interventriculaire en diastole  $\geq 2$ . La survenue d'extrasystoles n'était pas associée à la cardiomyopathie hypertrophique (Zscore SIVd en moyenne à  $2,19 \pm 0,98$  versus  $1,92 \pm 0,94$ ,  $p=0,38$ , OR=1,42 IC 95%= [0,42 ;4,82]). La répartition des Zscores du SIVd, de la FARS fonctionnelle, du nombre de triplets GAA et de la durée d'évolution de la maladie en fonction de la présence d'anomalie au Holter ECG est représentée dans la *Figure 11*.

	<b>Patients avec anomalie Holter</b>	<b>Patients sans anomalie Holter</b>	<b>P value</b>
	n= 13 (25%)	n= 39 (75%)	
<i>Clinique</i>	moyenne $\pm$ SD	moyenne $\pm$ SD	
Âge (ans)	18,8 $\pm$ 5,6	17,6 $\pm$ 5,5	0,5
Âge de début des symptômes (ans)	6,5 $\pm$ 3,4	7,5 $\pm$ 3,1	0,33
Durée d'évolution de la maladie (ans)	12,9 $\pm$ 4,9	10,2 $\pm$ 4,7	0,09
Sexe masculin	8 (62%)	18 (46%)	0,33
<i>Génétique</i>			
Nombre de triplets GAA			
Allèle 1	870,3 $\pm$ 154,5	783 $\pm$ 161,5	0,09
Allèle 2	937,3 $\pm$ 290,7	870,7 $\pm$ 191,4	0,35
<i>Neurologique</i>			
Utilisation d'un fauteuil roulant	11 (85%)	22 (56%)	0,07
Perte de la marche	5 (38,5%)	11 (28%)	0,49
FARS fonctionnelle	4,7 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 1,2	<b>0,02</b>
<i>Cardiologique</i>			
SIVdZscore	2,19 $\pm$ 0,98	1,92 $\pm$ 0,94	0,38

**Tableau 5 :** Comparaison clinique, génétique, neurologique et cardiologique entre les patients ayant des extrasystoles et ceux avec Holters ECG normaux.



**Figure 11 :** Box Plots de la répartition des Zscores SIVd (A), de la FARS fonctionnelle (B), de la durée d'évolution de la maladie (C) et du nombre de triplets GAA (D) en fonction de la présence d'anomalies au Holter ECG.

### III. La cardiomyopathie hypertrophique

#### 1. Analyse des données échocardiographiques

Les échocardiographies réalisées chez les 52 patients atteints d'ataxie de Friedreich montraient une fonction systolique du ventricule gauche préservée avec en moyenne une FEVG à  $71,7 \pm 6,64$  % et aucun patient n'avait une FEVG  $< 50\%$ . *Table 6*. Les patients présentaient des critères de cardiomyopathie hypertrophique avec un Zscore moyen du septum interventriculaire en diastole à  $2 \pm 0,95$ , mais également une masse indexée du ventricule gauche augmentée pour l'âge ( $96,1 \pm 25,57$  g/m<sup>2</sup>) ce qui est supérieur au 95ème percentile (89). La masse indexée était augmentée chez 62% des filles pour une moyenne à  $89,7 \pm 18,77$ g/m<sup>2</sup> et chez 38,5% des garçons pour une moyenne à  $103,84 \pm 28,4$ g/m<sup>2</sup> (90).

En revanche, il semble exister une dysfonction diastolique avec des rapports E/E' en septal et en latéral paraissant augmentés pour l'âge bien qu'inférieurs aux seuils pathologiques adultes (E/E' septal en moyenne à  $8,1 \pm 0,27$ , et E/E' latéral en moyenne à  $8,35 \pm 2,93$ )(88). *Table 6*. 43% des patients présentaient un E/E' en septal  $>8$  et 45% un E/E' latéral  $>8$ . Aucun sujet ne présentait de rapport E/E'  $>15$  en septal mais 3 avaient un E/E' en latéral  $>15$  ce qui était fortement associé à une augmentation des pressions de remplissage gauche (91).

<b>Données échocardiographiques (n=52)</b>	<b>Moyenne ± SD</b>
DTDVG (mm)	39,6 ± 5
DTDVG Zscore	-1,56 ± 1,45
DTSVG (mm)	24 ± 4,43
DTSVG Zscore	-1,54 ± 1,48
FR (%)	38,5 ± 3,13
FE (%)	71,7 ± 6,64
SIVd (mm)	11,27 ± 2,33
SIVd Zscore	2 ± 0,95
SIVs (mm)	14,7 ± 2,64
SIVs Zscore	1,85 ± 1,12
PPd (mm)	11 ± 1,74
PPd Zscore	2,54 ± 0,93
PPs (mm)	16,43 ± 2,6
PPs Zscore	1,81 ± 1,1
Masse indexée VG (g/m <sup>2</sup> )	96,1 ± 25,57
Masse indexée VG masculin (g/m <sup>2</sup> )	103,84 ± 28,4
Masse indexée VG féminin (g/m <sup>2</sup> )	89,7 ± 18,77
Masse indexée VG (g/m <sup>2.7</sup> )	38,6 ± 9,88
<i>Doppler standard</i>	
Onde E (m/s)	0,65 ± 0,16
Onde A (m/s)	0,4 ± 0,1
Onde E/A	1,68 ± 0,46
<i>Doppler tissulaire</i>	
Onde E' plein septum (m/s)	0,064 ± 0,023
Onde A' plein septum (m/s)	0,042 ± 0,016
E'/A' plein septum	1,73 ± 0,95
Onde E' septum (m/s)	0,083 ± 0,02
Onde A' septum (m/s)	0,053 ± 0,016
E'/A' septum	1,67 ± 0,6
Onde E' latéral (m/s)	0,083 ± 0,026
Onde A' latéral (m/s)	0,045 ± 0,018
E'/A' latéral	2,04 ± 0,82
E/E' septum	8,1 ± 0,27
E/E' latéral	8,35 ± 2,93
E/E' plein septum	11,22 ± 4,26

**Tableau 6 :** Données échocardiographiques dans la population de 52 patients atteint d'ataxie de Friedreich.

## 2. Caractéristiques des patients avec une cardiomyopathie hypertrophique

Sur les 52 patients, 23 (44%) avaient un Zscore du SIVd  $\geq 2$  ce qui définissait la cardiomyopathie hypertrophique chez l'enfant. La comparaison des caractéristiques cliniques, génétiques, neurologiques et échocardiographiques entre les patients ayant une cardiomyopathie avérée et ceux n'en ayant pas est présenté dans la *Table 7*.

Les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique étaient significativement plus jeunes ( $16,1 \pm 4,9$  versus  $19,1 \pm 5,7$  ans,  $p=0,05$ ) avec un âge précoce de survenue des premiers symptômes ( $6 \pm 2,6$  versus  $8,1 \pm 3,1$ ans,  $p= 0,013$ ). Le nombre de triplet GAA sur l'allèle long du gène codant la frataxine était significativement plus élevé ( $989,42 \pm 254,2$  versus  $853,2 \pm 181$ ,  $p=0,03$ ) chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique. Concernant l'atteinte neurologique, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Pour l'évaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche en doppler standard et tissulaire, on notait une diminution significative de l'onde A' en septal ( $0,047 \pm 0,013$  versus  $0,057 \pm 0,017$  m/s,  $p=0,02$ ) et en latéral ( $0,039 \pm 0,015$  versus  $0,05 \pm 0,018$  m/s,  $p=0,02$ ) ainsi qu'une augmentation significative du rapport E'/A' en latéral ( $2,27 \pm 0,34$  versus  $1,89 \pm 0,76$ ,  $p= 0,03$ ) chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique avérée.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les rapports E/E' en septal et en latéral mais le E/E' en plein septum était significativement plus élevé ( $12,57 \pm 5$  versus  $10,2 \pm 3,39$ ,  $p=0,05$ ) chez les patients ayant un Zscore SIVd supérieur ou égal à 2.

	Patients Zscore SIVd <2	Patients Zscore SIVd ≥ 2	P value
Donnée manquante =1	n=28 (54%)	n= 23 (44%)	
<i>Clinique</i>	moyenne ± SD	moyenne ± SD	
Âge (ans)	19,1 ± 5,7	16,1 ± 4,9	<b>0,05</b>
Âge de début des symptômes (ans)	8,1 ± 3,1	6 ± 2,6	<b>0,013</b>
Durée d'évolution de la maladie (ans)	11,3 ± 5	10,33 ± 4,83	0,51
Sexe masculin	14 (50%)	11 (48%)	0,88
<i>Génétique</i>			
Nombre de triplets GAA			
Allèle 1	807,32 ± 170,4	781,54 ± 138,2	0,56
Allèle 2	853,2 ± 181,3	989,42 ± 254,2	<b>0,03</b>
<i>Neurologique</i>			
Utilisation d'un fauteuil roulant	17 (61%)	15 (65%)	0,74
Perte de la marche	7 (25%)	9 (39%)	0,28
FARS fonctionnelle	3,82 ± 1,13	4,3 ± 1,1	0,13
<i>Echocardiographie Doppler standard (m/s)</i>			
Onde E	0,64 ± 0,17	0,65 ± 0,14	0,82
Onde A	0,4 ± 0,1	0,38 ± 0,09	0,46
Onde E/A	1,65 ± 0,47	1,74 ± 0,46	0,5
<i>Echocardiographie Doppler tissulaire (m/s)</i>			
Onde E' plein septum	0,068 ± 0,02	0,059 ± 0,02	0,11
Onde A' plein septum	0,044 ± 0,017	0,038 ± 0,014	0,18
E'/A' plein septum	1,77 ± 1	1,71 ± 0,92	0,82
Onde E' septum	0,086 ± 0,022	0,077 ± 0,14	0,74
Onde A' septum	0,057 ± 0,017	0,047 ± 0,013	<b>0,02</b>
E'/A' septum	1,6 ± 0,65	1,76 ± 0,54	0,34
Onde E' latéral	0,086 ± 0,027	0,08 ± 0,025	0,42
Onde A' latéral	0,05 ± 0,018	0,039 ± 0,015	<b>0,02</b>
E'/A' latéral	1,89 ± 0,76	2,27 ± 0,34	<b>0,03</b>
E/E'septum	7,68 ± 2,26	8,63 ± 2,25	0,14
E/E' latéral	8 ± 2,84	8,79 ± 3,12	0,35
E/E' plein septum	10,2 ± 3,39	12,57 ± 5	<b>0,05</b>

**Tableau 7 :** Comparaison des caractéristiques cliniques, génétiques, neurologiques et échocardiographiques entre les patients ayant une cardiomyopathie avérée et ceux n'en n'ayant pas.

## Discussion

---

Notre travail, s'intéressant à la description des troubles du rythme dans une population jeune de patients atteints d'ataxie de Friedreich a permis de montrer que 25% présentaient des anomalies au Holter ECG avec principalement des extrasystoles atriales fréquentes isolées (54%). Nous avons retrouvé également quelques extrasystoles ventriculaires isolées (23%), et des associations d'extrasystoles ventriculaires et atriales isolées (15%). Seulement 1 patient présentait des salves atriales et aucune arythmie type fibrillation atriale ou flutter n'a été retrouvée.

### **I. Comparaison de la population de l'étude à la littérature**

Nous avons inclus dans notre étude 52 patients atteints d'ataxie de Friedreich avec une moyenne d'âge de 17,9 ans. Cette population comprenait sept fratries avec un diagnostic des cas familiaux souvent fait plus précocement (entre 5 et 14 ans) chez des sujets peu symptomatiques et n'ayant pas encore développé de cardiomyopathie hypertrophique. Cela explique qu'une partie de notre population était plus jeune et sans hypertrophie ventriculaire gauche significative.

Il n'existe que très peu d'études dans la littérature avec une population aussi jeune atteinte d'ataxie de Friedreich, la plus récente est l'étude de Plenh et al. (44) qui s'est intéressée à 48 patients pour une moyenne d'âge de 13 ans. La majorité des études ont inclus des âges très variés mais les patients plus âgés peuvent avoir une évolution très différente de la maladie avec soit des formes peu sévères soit des cardiomyopathies très évoluées avec une dysfonction systolique (92)(93). De plus, ces groupes hétérogènes présentent des facteurs confondants liés à l'âge tel que l'hypertension, le diabète ou la cardiopathie ischémique qui vont altérer l'évaluation cardiologique. Notre population jeune ne présentait pas ces biais.

Les caractéristiques générales cliniques, génétiques et neurologiques de notre population étaient en accord avec celles de la littérature concernant les populations pédiatriques atteintes d'ataxie de Friedreich, avec cependant une durée d'évolution de la maladie plus longue dans notre population (94)(44)(95).

## **II. Histoire naturelle de l'évolution des troubles du rythme dans l'ataxie de Friedreich**

### **1. Prévalence et survenue des troubles du rythme**

Nous avons observé que 25% des patients de notre étude avaient des Holters anormaux avec principalement des extrasystoles atriales fréquentes isolées (54%) ou couplées à des extrasystoles ventriculaires (15%). Un seul patient présentait des salves atriales brèves couplées à ces extrasystoles ayant nécessité l'introduction d'un traitement par bêtabloquant. Aucun ne présentait de fibrillation atriale ou flutter ni de tachycardie ventriculaire au cours du suivi.

La prévalence des troubles du rythme à type essentiellement d'extrasystoles atriales semble relativement faible dans cette population jeune atteinte d'ataxie de Friedreich. Aucune étude à ce jour ne s'est intéressée à la description des troubles du rythme dans ce type de population, mais il a été démontré que ces malades mourront principalement d'insuffisance cardiaque et d'arythmies (19). L'âge jeune de cette cohorte avec une cardiomyopathie hypertrophique modérée n'ayant pas encore évolué vers une dysfonction systolique semble expliquer cette prévalence. En effet l'étude de Weidemann et al. (46) a réalisé des Holter ECG chez des patients ayant un âge moyen de 33 ans atteints d'ataxie de Friedreich, et les sujets n'ayant pas de cardiomyopathie hypertrophique ou une forme débutante n'avaient quasiment pas d'extrasystoles atriales et aucune salve. En cas de cardiomyopathie intermédiaire, 50% avaient des extrasystoles atriales et pas de salve tandis qu'en cas de cardiomyopathie en stade terminal on observait 63% d'extrasystoles atriales et 38% de salves. Ainsi il semble adapté de retrouver principalement des extrasystoles atriales isolées avec une prévalence encore faible chez ces sujets jeunes atteints d'ataxie de Friedreich.

De plus, nous avons exclu de l'étude 6 patients déjà traités par bêtabloquants principalement dans le cadre de palpitations afin d'éviter un biais lié au traitement. Des patients plus sévères ont ainsi été exclus car parmi eux deux présentaient des salves atriales.

L'histoire naturelle de l'évolution des troubles du rythme serait donc l'apparition dès l'enfance mais avec encore une prévalence faible d'extrasystoles atriales isolées qui avec l'âge deviendront plus fréquentes et évolueront vers l'apparition de salves atriales puis de

fibrillation atriale. La principale hypothèse physiopathologique pour la survenue des troubles du rythme reste l'apparition progressive de fibrose au niveau atrial (66)(75).

Ainsi dans la cardiomyopathie hypertrophique des sujets atteints d'ataxie de Friedreich, les troubles du rythme sont principalement auriculaires avec des formes peu sévères chez les enfants qui présentent seulement des extrasystoles atriales et quelques salves. Cependant, le groupe des cardiomyopathies hypertrophiques chez l'enfant présente des causes diverses : génétiques (mutations sarcomériques), maladies métaboliques, maladies neuromusculaires ou encore syndrome poly-malformatif (96). On observe que dans les cardiomyopathies hypertrophiques d'origine sarcomériques, les troubles du rythme sont davantage ventriculaires et graves avec un risque de mort subite beaucoup plus important. Les études pédiatriques ont trouvé un taux de mortalité annuel entre 1% et 2,5% (97)(98) avec une mortalité très importante durant la première année de vie (99) dû principalement à la mort subite. L'étude de Maurizi et al. (100) s'intéressant au suivi d'enfants ayant une cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique pour évaluer le risque d'évènements arythmiques graves retrouvait 24% d'évènements cardiologiques dont 19% de mort subite et 5% d'insuffisance cardiaque. L'âge moyen de survenu d'un événement arythmique létal pour les formes diagnostiquées après 1 an était de 23 ans. La problématique des arythmies dans ce type de cardiomyopathie hypertrophique est donc différente de celles de l'ataxie de Friedreich où le risque de mort subite est faible avec peu de troubles du rythme ventriculaires.

Nos patients ont bénéficié d'un suivi moyen de 30 mois avec une réalisation annuelle d'Holter ECG ce qui a permis de montrer que la survenue d'extrasystoles atriales apparaissait progressivement au cours du suivi chez des patients souvent asymptomatiques. Ainsi il paraît indispensable de réaliser des Holvers ECG régulièrement chez ces patients jeunes pour détecter de façon précoce la survenue d'ESA voir de salves atriales et proposer un traitement anti arythmique si besoin.

## **2. Facteurs associés aux troubles du rythme**

Nous avons retrouvé que la survenue d'anomalies au Holter ECG avec principalement des extrasystoles était corrélée à une atteinte neurologique plus sévère : FARS fonctionnelle en moyenne à  $4,7 \pm 0,4$  versus  $3,9 \pm 1,2$ ,  $p= 0,02$ , et bien que non significatif l'utilisation d'un fauteuil roulant semblait plus importante dans le groupe avec des anomalies au Holter (85%

versus 56%,  $p= 0,07$ ). Dans la littérature il n'y a pas de corrélation établie entre l'atteinte neurologique et la cardiomyopathie hypertrophique (42)(55) mais aucune étude n'a recherché le lien avec la survenue de troubles du rythme. Il semble nécessaire de réaliser d'autres études avec si possible un effectif plus grand pour confirmer ce résultat.

Un de nos autres critères de jugement secondaire était l'association de ces troubles du rythme à la cardiomyopathie hypertrophique. La mesure brute du septum interventriculaire en diastole en millimètre était significativement plus importante dans le groupe ayant des anomalies au Holter ECG ( $p=0,02$ ) mais l'ajustement sur le poids et la taille du fait de notre population pédiatrique ne retrouvait pas de différence significative au niveau du Zscore du septum interventriculaire en diastole. Cependant il y a une tendance à l'association entre Zscore du SIVd et trouble du rythme car 54% des patients ayant des extrasystoles avaient un Zscore SIVd  $\geq 2$ , contre 41% dans l'autre groupe. La distribution des Zscores selon les anomalies Holter confirme cette tendance, *Figure 11*. De plus, le patient ayant présenté des salves atriales avait bien une cardiomyopathie hypertrophique avec un Zscore du SIVd à 2,21. Cette tendance concorde avec les résultats décrits précédemment de l'étude de Weidmann et al. (46) qui retrouvait une augmentation des extrasystoles atriales et des salves selon l'évolution de la sévérité de la cardiomyopathie mais également avec l'étude de Pousset et al. (43) qui retrouvait une augmentation des arythmies supraventriculaires chez les sujets avec une cardiomyopathie hypertrophique. L'absence de significativité retrouvée du Zscore du SIVd en association aux troubles du rythme dans notre étude s'explique principalement du fait que notre population est jeune avec une cardiomyopathie ne présentant pas encore de critère de sévérité, tous avaient une fonction systolique du ventricule gauche préservée. Ainsi dans les populations pédiatriques ou jeunes de sujets atteints d'ataxie de Friedreich il convient de réaliser des Holters ECG systématiques indépendamment des paramètres échographiques pour rechercher des troubles du rythme. Il serait de plus intéressant de rechercher cette association entre cardiomyopathie et trouble du rythme dans une cohorte hétérogène avec des patients plus âgés ayant des formes sévères de cardiomyopathie.

Concernant la durée d'évolution de la maladie, elle n'était pas significativement associée à la survenue d'anomalie au Holter mais le fait que la population soit jeune peut également présenter un biais. Enfin si la sévérité de la cardiomyopathie hypertrophique est associée au nombre de triplets GAA, la survenue de troubles du rythme n'y était pas associée.

### **3. Interprétation des données électrocardiographiques**

96% des patients présentaient des anomalies à l'électrocardiogramme ce qui est compatible avec les données de la littérature y compris chez les patients jeunes (101) avec principalement des ondes T aplaties ou négatives en territoire inférieur et latéral.

La mesure de la fréquence cardiaque sur 24h montrait des fréquences cardiaques pour l'âge à la limite supérieure le jour et la nuit bien qu'inférieure au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge (102), ce qui s'explique par l'activation sympathique et l'inhibition parasympathique nocturne décrit dans la maladie (79).

L'absence de différence significative des électrocardiogrammes sur le PR, RR, QT, QTc confirme la nécessité de réaliser régulièrement des Holters ECG chez ces patients. L'absence d'allongement du QTc dans l'ataxie de Friedreich était également retrouvé dans d'autres études (55).

## **III. Description de la cardiomyopathie hypertrophique et de ses spécificités chez les sujets jeunes**

### **1. Prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique**

Dans notre population, le Zscore du septum interventriculaire en diastole moyen était à 2 ce qui définissait la cardiomyopathie hypertrophique. Ainsi 44% avaient une cardiomyopathie avérée avec un Zscore SIVd  $\geq 2$  tandis que 54% avaient un Zscore  $< 2$ . Les quelques études pédiatriques (44)(94) retrouvaient une prévalence plus élevée aux alentours de 85% cependant l'évaluation de la cardiomyopathie hypertrophique n'était pas fondée sur le Zscore du SIVd mais sur l'épaisseur relative des parois ( $RWT = 2 * LVPWd / LVIDd$ , LVPWd= paroi postérieure en diastole et LVIDd= diamètre télédiastolique du ventricule gauche) et sur la masse indexée du VG. Cela permettait de définir à la fois des formes de remodelage concentrique et des formes d'hypertrophie concentrique. La prévalence d'hypertrophie concentrique était de 44% ce qui correspond à la prévalence dans notre étude de cardiomyopathie hypertrophique. Ainsi notre prévalence était celle d'une cardiomyopathie avérée, nous n'avons pas pris en compte dans notre étude des formes intermédiaires. Les marqueurs d'évaluation de la cardiomyopathie hypertrophique dans l'ataxie de Friedreich

restent variables dans les études utilisant soit l'épaisseur relative des parois et la masse VG, soit la mesure de la paroi postérieure en diastole soit la mesure du septum interventriculaire en diastole, et les formules utilisées pour l'ajustement sur la surface corporelle sont également variables. Le Zscore SIVd étant utilisé dans notre pratique courante en cardio pédiatrie pour la définition de la cardiomyopathie hypertrophique (38), nous avons choisi ce marqueur d'évaluation. De plus les études ont montré que le septum interventriculaire en diastole était le paramètre échocardiographique le mieux corrélé à la masse ventriculaire gauche calculée à l'IRM, faisant de ce paramètre une mesure fiable pour la détection de la cardiomyopathie hypertrophique (55).

Toutefois la cardiomyopathie hypertrophique dans l'ataxie de Friedreich est principalement symétrique contrairement aux cardiomyopathies sarcomériques, qui représentent la cause principale de cardiomyopathie hypertrophique, et qui sont essentiellement asymétriques (38). Dans les cardiomyopathies sarcomériques, l'hypertrophie est plus précoce et plus marquée et la mesure du septum interventriculaire en diastole est le principal marqueur utilisé tandis que dans l'ataxie de Friedreich, l'hypertrophie est en général moins marquée dans les populations jeunes ce qui explique la prévalence plus faible de cardiomyopathie hypertrophique dans notre étude.

## **2. Caractéristiques échocardiographiques des patients atteints d'ataxie de Friedreich**

Dans cette population jeune atteinte d'ataxie de Friedreich il existe des stigmates de cardiomyopathie hypertrophique avec une augmentation du Zscore moyen du SIVd, mais aussi de la masse indexée du ventricule gauche qui est défini comme pathologique chez l'adolescent au-delà de 103g/m<sup>2</sup> chez le garçon et 84,2g/m<sup>2</sup> chez la fille (90)(103)(104).

La fonction systolique était conservée chez l'ensemble des patients ce qui est compatible avec les données de la littérature, celle-ci ne s'altère que très tardivement en fin de vie (56).

Le doppler standard retrouvait un flux transmitral en moyenne à 1,68 inférieur au 95<sup>ème</sup> percentile, ce qui était retrouvé également dans des études pédiatriques de patients Friedreich (94).

Il est rapporté dans la littérature une dysfonction diastolique précoce du ventricule gauche qui précède la dysfonction systolique. Dans les études pédiatriques, une augmentation du rapport E/E' pour l'âge était observée chez 77% des patients (44). Bien qu'il n'existe pas

de normes pédiatriques pour le Doppler tissulaire, les rapports E/E' en septal et latéral respectivement en moyenne à 8,1 et 8,35 semblaient élevés pour l'âge dans notre étude avec des E/E' > 8 chez 43% des patients en septal et 45% des patients en latéral (105). La comparaison avec les données de la littérature chez des enfants sains du même âge (88) montre bien qu'il y a une augmentation significative du E/E' en septal et en latéral chez ces patients, témoin de la dysfonction diastolique. *Annexe 1.*

L'origine de la dysfonction diastolique est probablement multifactorielle mais le développement diffus de l'hypertrophie et de la fibrose semble jouer un rôle majeur (106)(66) entraînant une diminution de la compliance du ventricule gauche et des troubles de la relaxation. Le déficit en frataxine entraîne également une altération du métabolisme oxydatif mitochondrial pouvant être responsable d'une perte énergétique des myocytes à l'origine de cette dysfonction comme le montre les altérations de la spectroscopie à l'imagerie nucléaire (60).

### **3. Facteurs associés à la cardiomyopathie hypertrophique**

Chez les 44% de patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique avérée, il a été retrouvé de façon significative un âge plus jeune avec un âge plus précoce de survenue des symptômes ainsi qu'un nombre de triplet GAA plus élevé sur l'allèle long du gène codant pour la frataxine. En revanche, il n'y avait pas d'association retrouvée entre l'atteinte neurologique et la cardiomyopathie hypertrophique. L'ensemble de ces résultats est concordant avec les données de la littérature qui ont montré une association de la cardiomyopathie hypertrophique avec l'âge jeune de début des symptômes et le nombre de triplet GAA (41)(42).

Concernant les données échocardiographiques, bien qu'il y ait comme vu précédemment une dysfonction diastolique avec une augmentation des rapports E/E' en septal et en latéral pour l'âge, il n'y avait pas de différence significative entre ceux ayant une cardiomyopathie hypertrophique et ceux n'en ayant pas. Ainsi, la dysfonction diastolique ne semblait pas plus marquée chez les patients ayant un Zscore  $\geq 2$ . L'étude pédiatrique de Plehn (44) ne retrouvait pas de différence significative sur la fonction diastolique et systolique entre les patients n'ayant pas de cardiomyopathie et ceux ayant un remodelage concentrique mais les patients avec une cardiomyopathie hypertrophique avaient significativement une diminution

de la fonction systolique et diastolique (diminution de l'onde E' et augmentation du rapport E/E' en latéral au doppler tissulaire) par rapport aux autres groupes. D'autres études chez des patients d'une trentaine d'années, ne retrouvaient pas de différences significatives concernant la fonction diastolique du ventricule gauche selon la présence ou non de cardiomyopathie (55)(40) ce qui concorde avec nos résultats.

En revanche, le rapport E/E' en plein septum était significativement augmenté chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique. Cette mesure n'est actuellement pas réalisée en échocardiographie standard et il n'existe aucune norme ainsi l'interprétation de ce résultat reste discutable mais pourrait être une piste pour marquer la dysfonction diastolique chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich.

Enfin, les ondes A' en septal et latéral étaient significativement diminuées dans notre étude chez les patients ayant une cardiomyopathie hypertrophique ce qui n'est pas spécifiquement décrit dans la littérature.

#### **IV. Implications cliniques**

Les résultats de notre étude nous permettent de recommander la réalisation d'Holter ECG de façon systématique et régulière chez les patients jeunes atteints d'ataxie de Friedreich indépendamment de la symptomatologie et des résultats échocardiographiques. Nous avons observé qu'il n'y avait pas de facteurs associés à la survenue d'extrasystoles atriales ou de salves, les âges étant variables, il convient donc de réaliser des Holvers ECG de façon annuelle chez tous ces patients.

En effet la survenue d'extrasystoles atriales apparaît dès l'enfance et l'adolescence pour évoluer vers l'apparition de salves atriales puis de fibrillation atriale, il convient donc de détecter de façon précoce les sujets à risque d'arythmie.

La symptomatologie pouvant être biaisée par l'atteinte neurologique et l'absence de symptômes étant fréquent justifie la réalisation systématique de cet examen. L'épreuve d'effort étant impossible ou difficile en cas de perte de la marche, l'Holter ECG permet chez les sujets atteints de la maladie ayant une mobilité réduite d'obtenir des enregistrements sur les mobilisations quotidiennes. De plus, dans cette population jeune les troubles du rythme ne sont pas associés à la cardiomyopathie hypertrophique qui n'a pas encore évoluée vers des

formes sévères, il convient donc de ne pas se baser sur les résultats de l'échocardiographie pour réaliser un Holter ECG.

Les résultats échocardiographiques impliquent quant à eux que les jeunes patients soient suivis régulièrement pour l'évaluation de la cardiomyopathie et sa progression afin de déterminer la sévérité de l'atteinte et rechercher une dysfonction diastolique précoce, et cela indépendamment de l'atteinte neurologique.

## **V. Limites et force de l'étude**

### **1. Force de l'étude**

L'un des points forts de l'étude réside dans le fait qu'il s'agit d'une population jeune avec moins de 10 ans d'évolution de la maladie, ayant commencé les premiers symptômes avant 14 ans et ayant un suivi protocolaire sur plusieurs années. Il n'existe quasiment pas d'études pédiatriques dans la littérature concernant l'ataxie de Friedreich avec de tels caractéristiques (44)(94)(101).

De plus l'histoire naturelle et la description des troubles du rythme n'ont pas été réalisées chez les sujets atteints d'ataxie de Friedreich alors qu'il est connu aujourd'hui que ces malades mourront d'arythmies et d'insuffisance cardiaque (19)(74)(43).

### **2. Limites de l'étude**

Du fait qu'il s'agit d'une maladie rare, quand bien même notre nombre de sujets pédiatriques était élevé en comparaison aux autres études il reste relativement faible ce qui a pu entraîner une diminution de la puissance de l'étude. L'inclusion d'une plus grande cohorte de patients pour de futures études pourrait potentiellement augmenter la puissance de certains paramètres qui ont montré une tendance à la significativité dans notre étude.

De plus notre étude est mono-centrique réalisée sur le centre Robert Debré ce qui constitue une limite supplémentaire même s'il s'agit d'un centre de référence pour cette maladie. La confirmation de ces résultats par d'autres centres serait intéressante. En revanche, l'interprétation des données échocardiographiques et des Holters ECG pouvant être dépendant

de l'interprétation du clinicien, le choix d'un même observateur a été fait pour pallier à ce biais.

L'absence de groupe contrôle pour cette étude a nécessité l'utilisation de valeurs seuils liées à l'âge publiées chez des sujets sains ce qui soulève certaines limites.

Il serait intéressant de suivre ces patients durant toute leur vie afin de voir l'évolution des troubles du rythme à l'âge adulte et de pouvoir mieux déterminer les facteurs pronostiques. Cependant, le passage du suivi pédiatrique au suivi adulte entraîne souvent une perte de vue de ces patients et complique le recueil des données.

## Conclusion

---

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative rare dont la principale cause de décès est cardiologique par insuffisance cardiaque ou troubles du rythme. Cette étude mono-centrique descriptive et prospective a montré chez une population jeune atteinte de la maladie qu'il existe des anomalies au Holter ECG chez un quart des patients. L'histoire naturelle rythmique pourrait être l'apparition d'extrasystoles atriales s'organisant en salves puis évoluant vers une fibrillation atriale. Nous avons retrouvé également que ces troubles du rythme s'associaient à une atteinte neurologique plus sévère mais pas à la sévérité de la cardiomyopathie hypertrophique à l'échocardiographie.

Ces résultats nous font recommander la réalisation d'Holter ECG de façon systématique et annuelle chez les patients jeunes atteints d'ataxie de Friedreich indépendamment de la symptomatologie et des résultats échocardiographiques afin de détecter de façon précoce les sujets à risque d'arythmie.

## Bibliographie

1. Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 8 juill 1997;94(14):7452-7.
2. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*. janv 2000;37(1):1-8.
3. Dürr A, Cossée 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*. 17 oct 1996;335(16):1169-75.
4. 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.
5. Cossée M, Dürr 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.
6. Fox NG, Yu X, Feng X, Bailey HJ, Martelli A, Nabhan JF, et al. Structure of the human frataxin-bound iron-sulfur cluster assembly complex provides insight into its activation mechanism. *Nat Commun*. 17 2019;10(1):2210.
7. Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis*. 2019;132:104606.
8. Llorens JV, Soriano S, Calap-Quintana P, Gonzalez-Cabo P, Moltó MD. The Role of Iron in Friedreich's Ataxia: Insights From Studies in Human Tissues and Cellular and Animal Models. *Front Neurosci*. 2019;13:75.
9. Bencze KZ, Yoon T, Millán-Pacheco C, Bradley PB, Pastor N, Cowan JA, et al. Human frataxin: iron and ferrochelatase binding surface. *Chem Commun (Camb)*. 14 mai 2007;(18):1798-800.
10. Frataxin deficiency impairs mitochondrial biogenesis in cells, mice and humans. - PubMed - NCBI.
11. Wong A, Yang J, Cavadini P, Gellera C, Lonnerdal B, Taroni F, et al. The Friedreich's ataxia mutation confers cellular sensitivity to oxidant stress which is rescued by chelators of iron and calcium and inhibitors of apoptosis. *Hum Mol Genet*. mars 1999;8(3):425-30.
12. Frataxin promotes antioxidant defense in a thiol-dependent manner resulting in diminished malignant transformation in vitro. - PubMed - NCBI.
13. Armstrong JS, Khdour O, Hecht SM. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? A radical question. *FASEB J*. juill 2010;24(7):2152-63.
14. Poburski D, Boerner JB, Koenig M, Ristow M, Thierbach R. Time-resolved functional analysis of acute impairment of frataxin expression in an inducible cell model of Friedreich ataxia. *Biol Open*. 15 mai 2016;5(5):654-61.
15. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Mazurkiewicz JE. Dorsal root ganglia in Friedreich ataxia: satellite cell proliferation and inflammation. *Acta Neuropathol Commun*. 03 2016;4(1):46.
16. Nachun D, Gao F, Isaacs C, Strawser C, Yang Z, Dokuru D, et al. Peripheral blood gene expression reveals an inflammatory transcriptomic signature in Friedreich's ataxia patients. *Hum Mol Genet*. 01 2018;27(17):2965-77.
17. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J*

Neurol Sci. 15 avr 2011;303(1-2):1-12.

18. Harding AE. 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*. sept 1981;104(3):589-620.
19. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci*. 15 août 2011;307(1-2):46-9.
20. 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*. févr 2015;14(2):174-82.
21. Maring JR, Croarkin E. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination. *Phys Ther*. déc 2007;87(12):1687-96.
22. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol*. oct 2008;65(10):1296-303.
23. Givre SJ, Wall M, Kardon RH. Visual loss and recovery in a patient with Friedreich ataxia. *J Neuroophthalmol*. déc 2000;20(4):229-33.
24. Allard P, Duhaime M, Raso JV, Thiry PS, Drouin G, Geoffroy G. Pathomechanics and management of scoliosis in Friedreich ataxia patients: preliminary report. *Can J Neurol Sci*. nov 1980;7(4):383-8.
25. Simon AL, Meyblum J, Roche B, Vidal C, Mazda K, Husson I, et al. Scoliosis in Patients With Friedreich Ataxia: Results of a Consecutive Prospective Series. *Spine Deform*. sept 2019;7(5):812-21.
26. James TN, Fisch C. Observations on the cardiovascular involvement in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 1963;66:164-70
27. Igoillo-Esteve M, Gurgul-Convey E, Hu A, Romagueira Bichara Dos Santos L, Abdulkarim B, Chintawar S, et al. Unveiling a common mechanism of apoptosis in  $\beta$ -cells and neurons in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet*. 15 avr 2015;24(8):2274-86.
28. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. avr 2009;5(4):222-34.
29. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Domínguez F, Galván M, et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol*. nov 2008;12(6):470-5.
30. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rötig A, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart*. avr 2002;87(4):346-9.
31. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 27 mai 2003;60(10):1676-9.
32. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidants and other pharmacological treatments for Friedreich ataxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 oct 2009;(4):CD007791.
33. Chutake YK, Lam CC, Costello WN, Anderson MP, Bidichandani SI. Reversal of epigenetic promoter silencing in Friedreich ataxia by a class I histone deacetylase inhibitor. *Nucleic Acids Res*. 20 2016;44(11):5095-104.
34. Britti E, Delaspre F, Feldman A, Osborne M, Greif H, Tamarit J, et al. Frataxin-deficient neurons and mice models of Friedreich ataxia are improved by TAT-MTScs-FXN treatment. *J Cell Mol Med*. 2018;22(2):834-48.
35. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omeveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin*

Transl Neurol. 2019;6(1):15-26.

36. Pandolfo M, Arpa J, Delatycki MB, Le Quan Sang KH, Mariotti C, Munnich A, et al. Deferiprone in Friedreich ataxia: a 6-month randomized controlled trial. *Ann Neurol*. oct 2014;76(4):509-21.

37. Patel M, Schadt K, McCormick A, Isaacs C, Dong YN, Lynch DR. Open-label pilot study of oral methylprednisolone for the treatment of patients with friedreich ataxia. *Muscle Nerve*. 2019;60(5):571-5.

38. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 oct 2014;35(39):2733-79.

39. Pantazis A, Vischer AS, Perez-Tome MC, Castelletti S. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Echo Res Pract*. 1 mars 2015;2(1):R45-53.

40. Regner SR, Lagedrost SJ, Plappert T, Paulsen EK, Friedman LS, Snyder ML, et al. Analysis of echocardiograms in a large heterogeneous cohort of patients with friedreich ataxia. *Am J Cardiol*. 1 févr 2012;109(3):401-5.

41. Isnard R, Kalotka H, Dürr A, Cossée M, Schmitt M, Pousset F, et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation*. 6 mai 1997;95(9):2247-9.

42. Rajagopalan B, Francis JM, Cooke F, Korlipara LVP, Blamire AM, Schapira AHV, et al. Analysis of the factors influencing the cardiac phenotype in Friedreich's ataxia. *Mov Disord*. 15 mai 2010;25(7):846-52.

43. Pousset F, Legrand L, Monin M-L, Ewencyk C, Charles P, Komajda M, et al. A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurol*. nov 2015;72(11):1334-41.

44. Plehn JF, Hasbani K, Ernst I, Horton KD, Drinkard BE, Di Prospero NA. The Subclinical Cardiomyopathy of Friedreich's Ataxia in a Pediatric Population. *J Card Fail*. 2018;24(10):672-9.

45. Kipps A, Alexander M, Colan SD, Gauvreau K, Smoot L, Crawford L, et al. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol*. avr 2009;30(3):306-10.

46. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, et al. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia - New biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol*. 1 sept 2015;194:50-7.

47. Jensen MK, Bundgaard H. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: exemplifying the challenges faced by cardiologists in the management of rare diseases. *Circulation*. 3 avr 2012;125(13):1591-3.

48. English KM, Gibbs JL. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol*. mars 2006;48(3):231-5.

49. Schadt KA, Friedman LS, Regner SR, Mark GE, Lynch DR, Lin KY. Cross-sectional analysis of electrocardiograms in a large heterogeneous cohort of Friedreich ataxia subjects. *J Child Neurol*. sept 2012;27(9):1187-92.

50. 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. *Q J Med*. 1983;52(208):489-502.

51. Albano LMJ, Nishioka SAD, Moysés RL, Wagenführ J, Bertola D, Sugayama SMM, et al. Friedreich's ataxia: cardiac evaluation of 25 patients with clinical diagnosis and

literature review. *Arq Bras Cardiol.* mai 2002;78(5):444-51.

52. Child JS, Perloff JK, Bach PM, et al. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1370-8.

53. Panas M, Gialafos E, Spengos K, Papaioannou TG, Aggeli K, Kladi A, et al. Prevalence of interatrial block in patients with Friedreich's ataxia. *Int J Cardiol.* 19 nov 2010;145(2):386-7.

54. Agarwal YK, Aronow WS, Levy JA, Spodick DH. Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1 avr 2003;91(7):882.

55. Weidemann F, Rummey C, Bijmens B, Störk S, Jasaityte R, Dhooze J, et al. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation.* 3 avr 2012;125(13):1626-34.

56. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation.* 12 sept 2000;102(11):1276-82.

57. Meyer C, Schmid G, Görlitz S, Ernst M, Wilkens C, Wilhelms I, et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia-assessment by cardiac MRI. *Mov Disord.* 15 août 2007;22(11):1615-22.

58. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2011;142(6):e153-203.

59. Lodi R, Rajagopalan B, Blamire AM, Cooper JM, Davies CH, Bradley JL, et al. Cardiac energetics are abnormal in Friedreich ataxia patients in the absence of cardiac dysfunction and hypertrophy: an in vivo <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy study. *Cardiovasc Res.* oct 2001;52(1):111-9.

60. Bunse M, Bit-Avragim N, Riefflin A, Perrot A, Schmidt O, Kreuz FR, et al. Cardiac energetics correlates to myocardial hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Ann Neurol.* janv 2003;53(1):121-3.

61. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J Child Neurol.* sept 2012;27(9):1179-86.

62. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol.* 26 janv 2019;11(1):1-12.

63. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB, Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 30 nov 2014;9:184.

64. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 26 sept 2017;136(13):e200-31.

65. Payne RM, Peverill RE. Cardiomyopathy of Friedreich's ataxia (FRDA). *Ir J Med Sci.* déc 2012;181(4):569-70.

66. Raman SV, Phatak K, Hoyle JC, Pennell ML, McCarthy B, Tran T, et al. Impaired myocardial perfusion reserve and fibrosis in Friedreich ataxia: a mitochondrial cardiomyopathy with metabolic syndrome. *Eur Heart J.* mars 2011;32(5):561-7.

67. Raman SV, Dickerson JA, Al-Dahhak R. Myocardial ischemia in the absence of epicardial coronary artery disease in Friedreich's ataxia. *J Cardiovasc Magn Reson.* 8 avr

2008;10:15.

68. Yoda M, El-Banayosy A, Arusoglu L, Tendrich G, Minami K, Körfer R. Permanent use of a ventricle assist device for dilated cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *J Heart Lung Transplant.* févr 2006;25(2):251-2.
69. Pleasure D. New hearts for Friedreich patients. *Journal of the Neurological Sciences.* 15 avr 2017;375:474-5.
70. McCormick A, Shinnick J, Schadt K, Rodriguez R, Addonizio L, Hirano M, et al. Cardiac transplantation in Friedreich Ataxia: Extended follow-up. *J Neurol Sci.* 15 avr 2017;375:471-3.
71. Ivak P, Zumrová A, Netuka I. Friedreich's ataxia and advanced heart failure: An ethical conundrum in decision-making. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 sept 2016;35(9):1144-5.
72. Weidemann F, Scholz F, Florescu C, Liu D, Hu K, Herrmann S, et al. [Heart involvement in Friedreich's ataxia]. *Herz.* mars 2015;40 Suppl 1:85-90.
73. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull.* déc 2017;124(1):19-30.
74. Bourke T, Keane D. Friedreich's Ataxia: a review from a cardiology perspective. *Ir J Med Sci.* déc 2011;180(4):799-805.
75. Zipse MM, Aleong RG. Acquired Pulmonary Vein Isolation in a Patient with Friedreich Ataxia. *Card Electrophysiol Clin.* mars 2016;8(1):151-3.
76. Lee JMS, Turner I, Agarwal A, Fynn SP. An unusual atrial tachycardia in a patient with Friedreich ataxia. *Europace.* nov 2011;13(11):1660-1.
77. Asaad N, El-Menyar A, Al Suwaidi J. Recurrent ventricular tachycardia in patient with Friedreich's ataxia in the absence of clinical myocardial disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* janv 2010;33(1):109-12.
78. Ribai P, Pousset F, Tanguy M-L, Rivaud-Pechoux S, Le Ber I, Gasparini F, et al. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol.* avr 2007;64(4):558-64.
79. Pousset F, Kalotka H, Durr A, Isnard R, Lechat P, Le Heuzey JY, et al. Parasympathetic activity in Friedrich's ataxia. *Am J Cardiol.* 1 oct 1996;78(7):847-50.
80. Boyer SH, Chisholm AW, McKUSICK VA. Cardiac aspects of Friedreich's ataxia. *Circulation.* mars 1962;25:493-505.
81. James TN. Observations on the cardiovascular involvement, including the cardiac conduction system, in progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1962;63:48-56
82. James TN, Cobbs BW, Coghlan HC, McCoy WC, Fisch C. Coronary disease, cardioneuropathy, and conduction system abnormalities in the cardiomyopathy of Friedreich's ataxia. *Br Heart J* 1987;57:446-57
83. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 22 janv 2013;61(3):e6-75.
84. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm.* juin 2008;5(6):934-55.
85. Coskun KO, Popov AF, Schmitto JD, Coskun ST, Brandes I, Zenker D, et al. Feasibility of implantable cardioverter defibrillator treatment in five patients with familial Friedreich's ataxia--a case series. *Artif Organs.* nov 2010;34(11):1061-5.

86. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart*. déc 2005;91(12):1626-30.
87. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. août 2008;21(8):922-34.
88. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. mars 2004;17(3):212-21.
89. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Houry P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1 oct 1995;76(10):699-701.
90. Daniels SR, Meyer RA, Liang YC, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. sept 1988;12(3):703-8.
91. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. oct 2007;28(20):2539-50.
92. Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 15 avr 1996;77(10):895-8.
93. Casazza F, Morpurgo M. Progression of hypertrophic into a dilated left ventricle in Friedreich's ataxia. *G Ital Cardiol*. juill 1988;18(7):615-8.
94. Lagedrost SJ, Sutton MSJ, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebeneone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J*. mars 2011;161(3):639-645.e1.
95. Lynch DR, Hauser L, McCormick A, Wells M, Dong YN, McCormack S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- $\gamma$  1b in Friedreich Ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(3):546-53.
96. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 13 févr 2007;115(6):773-81.
97. Norrish G, Ding T, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. oct 2019;21(10):1559-65.
98. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, Bhole V, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*. 21 mars 2019;40(12):986-93.
99. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet*. 7 déc 2013;382(9908):1889.
100. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, Girolami F, Arretini A, Targetti M, et al. Long-term Outcomes of Pediatric-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy and Age-Specific Risk Factors for Lethal Arrhythmic Events. *JAMA Cardiol*. juin 2018;3(6):520-5.
101. Salih MA, Ahlsten G, Stålborg E, Schmidt R, Sunnegårdh J, Michaelsson M, et al. Friedreich's ataxia in 13 children: presentation and evolution with neurophysiologic,

- electrocardiographic, and echocardiographic features. *J Child Neurol.* oct 1990;5(4):321-6.
102. Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet.* 19 mars 2011;377(9770):1011-8.
103. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1 nov 1992;20(5):1251-60.
104. Poutanen T, Jokinen E. Left ventricular mass in 169 healthy children and young adults assessed by three-dimensional echocardiography. *Pediatr Cardiol.* juin 2007;28(3):201-7.
105. Plappert T, Sutton MG. The Echocardiographers' Guide. In 2006. p. 51-60. (London: Informa Healthcare).
106. Unverferth DV, Schmidt WR, Baker PB, Wooley CF. Morphologic and functional characteristics of the heart in Friedreich's ataxia. *Am J Med.* janv 1987;82(1):5-10.

## Annexe

	Population de référence (n=81)	Population Friedreich (n=52)	P Value
<i>Doppler standard</i>			
Onde E	0,9 ± 0,18	0,65 ± 0,16	<b>&lt;0,01</b>
Onde A	0,46 ± 0,13	0,4 ± 0,1	<b>&lt;0,01</b>
Onde E/A	2,13 ± 0,65	1,68 ± 0,46	<b>&lt;0,01</b>
<i>Doppler tissulaire</i>			
Onde E' septum	0,15 ± 0,024	0,083 ± 0,02	<b>&lt;0,01</b>
Onde A' septum	0,062 ± 0,015	0,053 ± 0,016	<b>&lt;0,01</b>
Onde E' paroi latérale	0,2 ± 0,038	0,083 ± 0,026	<b>&lt;0,01</b>
Onde A' paroi latérale	0,067 ± 0,016	0,045 ± 0,018	<b>&lt;0,01</b>
E/E'septum	6,4 ± 1,5	8,1 ± 2,27	<b>&lt;0,01</b>
E/E' paroi latérale	4,7 ± 1,3	8,35 ± 2,93	<b>&lt;0,01</b>

Comparaison de la fonction diastolique entre les patients atteints d'ataxie de Friedreich et des sujets sains du même âge

## Résumé

### Résumé :

**Objectif-** L'ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative rare dont la principale cause de décès est cardiologique par insuffisance cardiaque ou troubles du rythme. Notre but était de décrire l'histoire naturelle des troubles du rythme dans une population jeune atteinte d'ataxie de Friedreich. **Méthodes-** Cette étude descriptive, mono-centrique et prospective porte sur les patients suivis pour ataxie de Friedreich de 2014 à 2020 à l'Hôpital Robert Debré. Le critère de jugement principal était la survenue d'un trouble du rythme au Holter ECG, son type et les facteurs associés. **Résultats-** 52 patients ont été inclus, 25% présentaient des anomalies au Holter ECG avec principalement des extrasystoles atriales fréquentes isolées (54%). Nous avons retrouvé également quelques extrasystoles ventriculaires isolées (23%), et des associations d'extrasystoles ventriculaires et atriales isolées (15%). Seulement un patient présentait des salves atriales et aucune arythmie type fibrillation atriale ou flutter n'a été retrouvée. L'atteinte neurologique était plus sévère dans le groupe avec anomalie au Holter (FARS fonctionnelle à  $4,7 \pm 0,4$  versus  $3,9 \pm 1,2$ ,  $p= 0,02$ ). En revanche la survenue d'extrasystoles n'était pas associée à la cardiomyopathie hypertrophique (Zscore SIVd à  $2,19 \pm 0,98$  versus  $1,92 \pm 0,94$ ,  $p=0,38$ , OR=1,42 IC 95%= [0,42 ;4,82]). **Conclusion-** Il existe des extrasystoles atriales isolées fréquentes dès l'enfance chez les patients suivis pour ataxie de Friedreich qui évolueront en salves puis en fibrillation atriale. L'absence d'association avec la cardiomyopathie hypertrophique à l'échocardiographie doit conduire à la réalisation systématique et annuelle d'Holter ECG.

### Mots clés :

Ataxie de Friedreich, population pédiatrique, arythmie, cardiomyopathie, Holter ECG

### Abstract :

**Aim-** Friedreich's Ataxia is a rare neurodegenerative disease whose main cause of death is heart failure or arrhythmias. Our objective was to describe the natural history of arrhythmias in a young population of Friedreich's Ataxia. **Methods-** This study is descriptive, monocentric and prospective, and concerns young patients followed for Friedreich's Ataxia from 2014 to 2020 at Robert Debré hospital. The primary outcome was the occurrence of arrhythmias, its type and associated factors. **Results-** 52 patients were included, 25% had Holter ECG abnormalities with mainly isolated frequent atrial extrasystoles (54%). We found also some isolated ventricular extrasystoles (23%) and combinations of isolated atrial and ventricular extrasystoles (15%). Only one patient had atrial runs and no atrial fibrillation or flutter was found. Neurological impairment was more severe in the Holter abnormality group (FARS functional at  $4,7 \pm 0,4$  versus  $3,9 \pm 1,2$ ,  $p= 0,02$ ). On the other hand, the occurrence of extrasystoles wasn't associated with hypertrophic cardiomyopathy (Zscore IVSD at  $2,19 \pm 0,98$  versus  $1,92 \pm 0,94$ ,  $p=0,38$ , OR=1,42 IC 95%= [0,42 ;4,82]). **Conclusion-** There are frequent isolated atrial extrasystoles during childhood in Friedreich's Ataxia which will evolve in atrial runs then in atrial fibrillation. The lack of association with the cardiomyopathy on echocardiography should lead to the systematic and annual performance of Holter ECG.

### Keywords :

Friedreich's Ataxia, pediatric population, arrhythmia, cardiomyopathy, Holter ECG