



HAL
open science

Le syndrome CANVAS : diagnostic moléculaire et étude d'une cohorte de patients présentant une expansion biallélique du gène RFC1

Ines Elkeurti

► To cite this version:

Ines Elkeurti. Le syndrome CANVAS : diagnostic moléculaire et étude d'une cohorte de patients présentant une expansion biallélique du gène RFC1. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03863741

HAL Id: dumas-03863741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03863741>

Submitted on 21 Nov 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

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15/11/2022

PAR

Mme ELKEURTI Ines

Né(e) le 18/10/1996 à Fréjus

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Le syndrome CANVAS : Diagnostic moléculaire et étude
d'une cohorte de patients présentant une expansion
biallélique du gène *RFC1***

JURY :

Président : Pr Catherine BADENS

Membres : Dr Nathalie BONELLO-PALOT
Pr Shahram ATTARIAN

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
----------------------------------------------------------------------	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---------------------------------------------------	----------------------------------------

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Aux membres du jury

Madame le Docteur Nathalie Bonello-Palot, merci de m'avoir initiée au syndrome CANVAS, et d'avoir cultivé mon intérêt pour la génétique. Merci également de m'avoir guidée tout au long de ce travail et d'avoir été une directrice de thèse impliquée et bienveillante.

Madame le Professeur Catherine Badens, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci également pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

Monsieur le Professeur Shahram Attarian, merci pour votre présence dans ce jury de thèse, qui honore ce travail, et y apporte un regard expert.

À mes parents

À mon père, qui a toujours fait de mes études une priorité, et qui m'a transmis sa passion pour la santé. Merci de m'avoir poussée à viser toujours plus haut et d'avoir fait preuve d'un soutien sans faille autant dans mes études que dans mon épanouissement personnel. Je ne te remercierai jamais assez.

À ma mère, qui m'a appris à toujours persévérer et à rester positive peu importe les embûches que l'on peut rencontrer. Merci pour ton soutien, ta disponibilité, toute la motivation que tu as pu m'apporter, et merci de toujours croire en mes rêves les plus fous et de m'aider à les atteindre.

À mes sœurs

À Souad, qui a toujours été un modèle de réussite. Merci de m'avoir ouvert la voie vers les études de santé et merci pour tous les précieux conseils que tu m'as donné depuis mon plus jeune âge. Merci également à Sofiane, mon beau-frère, pour ta bienveillance et ta perpétuelle bonne humeur. Merci à mes neveux, Tim et Iris ; vous voir grandir me remplit de joie.

À Sarah, qui a été un réel exemple de rigueur et de réussite. Merci pour ton soutien inconditionnel, et merci de m'avoir guidée à chaque fois que j'en ai eu besoin toutes ces années. Merci également à Massi, mon beau-frère, pour ta gentillesse et ta joie de vivre. Et merci à Thanina, pour ton entrain et ta présence aux grands moments de ma vie, malgré la distance.

À mon mari

À Rayane, merci d'avoir été un véritable soutien durant toutes ces années, et merci de m'avoir apporté bonheur et motivation. L'année 2022 aura été mémorable pour nous, avec notre mariage, nos diplômes, et la rédaction de nos thèses respectives. Au lycée nous n'aurions jamais pensé qu'on en serait là aujourd'hui, côte à côte, mariés et également confrères. Merci pour ton aide durant nos études, tes conseils avisés, et merci d'être si apaisant et attentionné.

À ma belle-mère et à ma belle-sœur

À Fady, merci pour ta bienveillance et ta joie de vivre contagieuse. Merci également pour ton aide précieuse tout au long de l'année, pour laquelle je te suis très reconnaissante.

À Sarah, ma belle-sœur préférée, je te souhaite toute la réussite possible pour la fin de tes études. Merci pour ta gentillesse et ton attention bienveillante.

À Hadjer, merci pour toutes ces années d'études passées à tes côtés, toutes ces révisions, ces examens, mais également ces fous rires. Merci d'avoir marqué mes années universitaires avec ta gentillesse, ton soutien, et ton humour. Toutes mes félicitations pour tes accomplissements et tous mes vœux de réussite pour ceux encore à venir.

À Manon Bonifay, merci pour votre aide tout au long de mes études. Vous m'avez permis de rendre mon cursus atypique et mémorable, tout en élargissant mes horizons et mes perspectives d'avenir. Merci pour votre engagement dans votre travail et votre soutien.

À la pharmacie des Mimosas, qui m'a formée, m'a vu évoluer et devenir la pharmacienne que je suis aujourd'hui. Merci à toute l'équipe de m'avoir tant appris toutes ces années. Merci à Sabine, Marie-Charlotte, Sandrine Greget, Nathalie Zepi, Elodie, Beatrice, Aurélie, Sophie, Michael, Aude, Rémy, Colette, Sandrine Perez, Maité, Nathalie Buisson, Séverine, Fabien, Laurence, et Coralyne. Merci à Christel pour ta formation sur la clozapine, et merci à Mélanie pour ton aide précieuse pendant les périodes d'examens.

To Health One pharmacy, thank you for teaching me so much about pharmacy in Canada and making my stay in Toronto so memorable. To Aulona, thank you for your kindness and for showing me how to adapt to every situation. You're a great pharmacist and I'm glad I got to learn from you. To Darshana, thank you for showing me the ropes to managing a pharmacy. It was great and unique learning from you and being able to compare pharmacy practice in Canada, France, and England.

To Vera and Stephan, thank you both for teaching me so much about orthopaedic surgery in Norway. Thank you for your kindness, and for making my stay in Oslo so great. You are both exceptional surgeons and it was an honor learning from you.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

<i>I – Introduction</i>	16
<i>II – Contexte</i>	16
1. Ataxie cérébelleuse	17
2. Neuropathie	17
3. Aréflexie vestibulaire	18
<i>III – Matériels et méthodes</i>	18
1. Orientation diagnostique	18
2. Diagnostic moléculaire	20
3. Patients	23
<i>IV – Résultats</i>	24
1. Statistiques	24
a) Rendement diagnostique	24
b) Corrélation phénotype/génotype	25
c) Identification de la porte d'entrée	28
d) Syndrome de Gougerot-Sjögren.....	28
i / Atteinte ophtalmique	29
ii / Atteinte buccale	29
iii / Atteinte respiratoire	29
iv / Atteinte neurologique	30
2. Description des familles	30
a) Famille A	30
i / Présentation	30
ii / Short-Range PCR	31
iii / Repeated-Primed PCR.....	31
iv / Conclusion	32
b) Famille B.....	33
i / Présentation	33
ii / Short-Range PCR	33
iii / Repeated-Primed PCR.....	34

iv / Conclusion	35
c) Famille C.....	35
i / Présentation	35
ii / Short-Range PCR	35
iii / Repeated-Primed PCR.....	36
iv / Conclusion	37
d) Famille D	37
i / Présentation	37
ii / Short-Range PCR	37
iii / Repeated-Primed PCR.....	38
iv / Conclusion	38
e) Famille E.....	39
i / Présentation	39
ii / Short-Range PCR	39
iii / Repeated-Primed PCR.....	40
iv / Conclusion	40
f) Famille F	40
i / Présentation	40
ii / Short-Range PCR	41
iii / Repeated-Primed PCR.....	41
iv / Conclusion	42
g) Famille G	42
i / Présentation	42
ii / Short-Range PCR	42
iii / Repeated-Primed PCR.....	43
iv / Conclusion	43
3. Prise en charge.....	44
a) Prise en charge de l'ataxie cérébelleuse.....	44
b) Prise en charge de la neuropathie.....	44
c) Prise en charge de l'aréflexie vestibulaire.....	44
d) Prise en charge du syndrome sec et de la toux chronique	45
e) Prise en charge psychologique	45
<i>V – Discussion</i>	45
1. Comparaison avec la littérature	45
2. Nouvelles expansions.....	48
3. Syndrome de Gougerot-Sjögren et CANVAS	49

VI – Conclusion.....	50
VII - Table des Figures.....	51
VIII – Références	53

I – Introduction

Le syndrome CANVAS est une maladie qui a été décrite pour la première fois en 2011. Il s'agit d'un syndrome neurologique qui inclut trois principales atteintes : Ataxie Cérébelleuse, Neuropathie et Aréflexie Vestibulaire. Il s'agit d'une pathologie génétique à transmission autosomique récessive.

Le nom de cette pathologie est un acronyme traduit de l'anglais : Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome.

Historiquement, en 2011 le diagnostic de cette pathologie était uniquement phénotypique. Pour poser le diagnostic du syndrome CANVAS, il fallait que le patient présente la triade ataxie cérébelleuse, neuropathie, et aréflexie vestibulaire. (1)

En 2019, le diagnostic moléculaire de CANVAS a été décrit pour la première fois par Cortese et al. Il consiste en la mise en évidence d'une expansion biallélique de type (AAGGG)_{exp} dans l'intron 2 du gène *RFC1* (Replication Factor C subunit 1). (2)

Les trois éléments de la triade ne sont néanmoins pas les seules atteintes observées, on peut également retrouver des symptômes tels qu'une toux chronique, un dysfonctionnement du système nerveux autonome ou encore un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les objectifs de cette étude sont multiples : 1) tout d'abord la description de la stratégie de diagnostic moléculaire du syndrome CANVAS ; 2) la description de la cohorte de 236 patients (dont 7 familles) étudiés au laboratoire de génétique moléculaire de La Timone ; 3) l'obtention du rendement diagnostique ; et 4) la réalisation d'une corrélation phénotype/génotype.

II – Contexte

Le syndrome CANVAS est une pathologie lentement progressive, principalement composé de trois atteintes : l'ataxie cérébelleuse, la neuropathie sensitive et l'aréflexie vestibulaire.

1. Ataxie cérébelleuse

L'ataxie cérébelleuse est une pathologie neurodégénérative du cervelet qui se traduit par des troubles de la coordination des mouvements volontaires, des troubles de l'équilibre et une atteinte oculaire. Il s'agit d'un dysfonctionnement du système nerveux central. Cela peut se traduire par une dysmétrie (perte de contrôle de l'amplitude des mouvements volontaires), une dysarthrie (perte de contrôle de la parole et de son amplitude), un nystagmus (perte de contrôle des mouvements des yeux) et des tremblements peuvent apparaître. (3)

L'examen diagnostique permettant de l'identifier est une IRM cérébrale sur laquelle on observerait une atrophie cérébelleuse. (**Figure 1**)

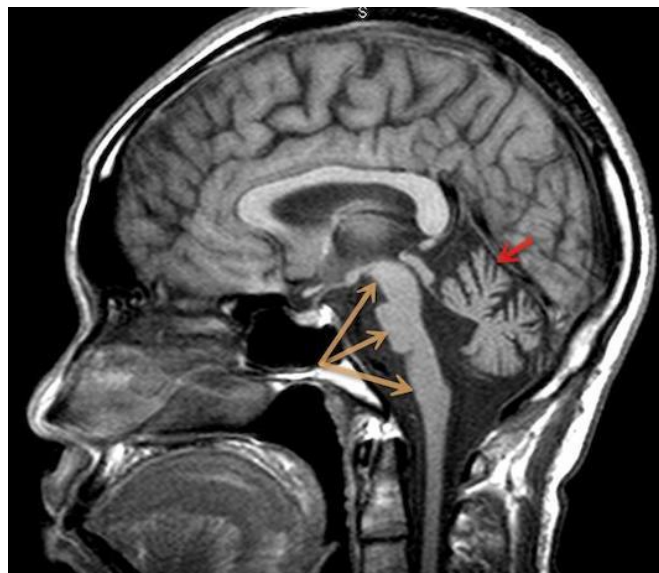


Figure 1 : Atrophie cérébelleuse visible par IRM cérébrale d'après Dr Taoufik, Encyclopédie Médicale, 2020

2. Neuropathie

La neuropathie retrouvée dans le cadre d'un syndrome de CANVAS est une neuronopathie sensitive. Il s'agit d'une dégénérescence des neurones sensitifs entraînant des sensations de picotement, brûlure, et engourdissement.

L'examen diagnostique permettant de l'identifier est un électroneuromyogramme (ENMG).

3. Aréflexie vestibulaire

L'aréflexie vestibulaire est bilatérale dans le cadre du syndrome de CANVAS. Elle témoigne d'un réflexe vestibulo-oculaire anormal et peut se traduire par des vertiges, des nausées et des vomissements.

L'examen diagnostique permettant de l'identifier est un bilan audio-vestibulaire.

III – Matériels et méthodes

1. Orientation diagnostique

Avant de réaliser un examen de diagnostic moléculaire, certains signes cliniques orientent le médecin prescripteur vers une suspicion de CANVAS. Le laboratoire de génétique moléculaire de La Timone leur fournit une fiche de renseignements cliniques qui facilite l'orientation diagnostique et permet de recueillir les informations utiles au biologiste. **(Figure 2)**

Ce formulaire de renseignements cliniques comprend l'identité du patient et du prescripteur, le mode de découverte de la pathologie (lequel des éléments de la triade a été retrouvé en premier), les signes cliniques du patient, et les examens complémentaires réalisés. La neuropathie est explorée grâce à un électroneuromyogramme (ENMG), l'atrophie cérébelleuse s'observe sur une IRM cérébrale et l'aréflexie vestibulaire à l'aide d'un bilan audio-vestibulaire. (1)

Un nouveau motif d'expansion « pathologique » de type (ACAGG)_{exp} a été décrit en juin 2020 uniquement dans certaines populations d'Asie-Pacifique. C'est pour cette raison que l'origine géographique du patient est demandée dans le formulaire. Ce motif entraîne la pathologie à l'état homozygote. On note comme signes cliniques associés : fasciculations et taux de créatine kinase sérique élevé. (4)

Ataxie Cérébelleuse avec Neuropathie et Aréflexie Vestibulaire : Syndrome CANVAS

A joindre impérativement : consentement du patient et arbre généalogique

Identité du patient et du prescripteur

Nom de Famille :

Nom du médecin prescripteur :

Nom d'épouse :

Sexe : M F

Prénom :

Origines géographiques :

Date de naissance :

Transmission : Autosomique Récessive Sporadique Consanguinité : O N

Age de début de la maladie:

Mode de découverte : Ataxie cérébelleuse / Neuropathie / Syndrome vestibulaire / Autre : ...

Signes cliniques

Ataxie cérébelleuse :	Statique	Cinétique	
Ataxie proprioceptive			
Paresthésies	Douleurs neuropathiques		
Aréflexie tendineuse :	Membres supérieurs	Rotulienne	Achilléenne
Syndrome vestibulaire			
Dysarthrie	Dysphagie		
Nystagmus	Oscilloscopie		
Toux chronique	RGO		
Dysautonomie :		Marche :	
➤ Digestive		➤ Normale sans aide	
➤ Urinaire		➤ Anormale sans aide	
➤ Érectile		➤ Anormale avec aide	
➤ Syndrome sec		➤ Fauteuil roulant	
➤ Hypotension orthostatique			

Examens complémentaires

ENMG :

- neuropathie sensitive
- polyneuropathie sensitive
- polyneuropathie sensitive et motrice
- autre

IRM cérébrale : Atrophie cérébelleuse

Bilan audio-vestibulaire : aréflexie vestibulaire

Diagnostic clinique :

CANVAS avec : Ataxie cérébelleuse / Neuropathie / Aréflexie vestibulaire
Familial / Sporadique

Figure 2 : Fiche de renseignements cliniques CANVAS

2. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire consiste à mettre en évidence une expansion dans l'intron 2 du gène *RFC1* (Replicator Factor C subunit 1).

Il s'agit d'une région polymorphe dans laquelle trois motifs principaux qui diffèrent de la référence A_{11} ($(AAAAG)_{11}$) ont été identifiés : le motif A_{exp} ($(AAAAG)_{exp}$), le motif B_{exp} ($(AAAGG)_{exp}$), et le motif C_{exp} ($(AAGGG)_{exp}$). (**Figure 3**)

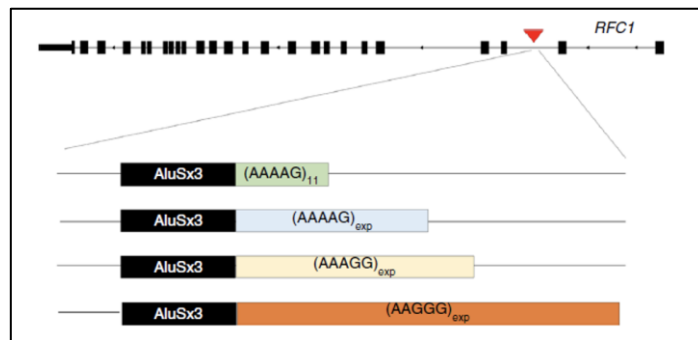


Figure 3 : Représentation schématique des différents motifs d'expansion retrouvés dans l'intron 2 du gène *RFC1* d'après Cortese et al., 2019

Cortese et al. ont réalisé une étude sur une cohorte de 304 individus sains, avec la répartition suivante : 75,5% de A_{11} , 13% de A_{exp} , 7,9% de B, et 0,7% de C. (**Figure 4**)

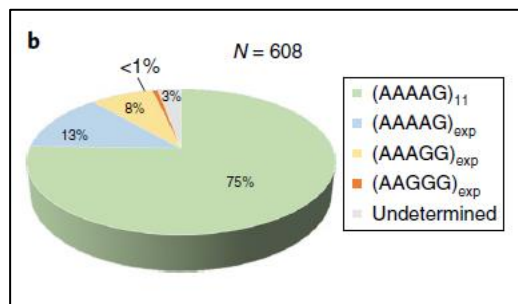


Figure 4 : Estimation des fréquences auxquelles chaque motif est retrouvé (cohorte de 304 individus sains) d'après Cortese et al., 2019

Les tailles moyennes des motifs sont les suivantes : 15 à 200 répétitions pour A_{exp} , 40 à 1000 répétitions pour B, et 400 à 2000 répétitions pour C. (**Figure 5**)

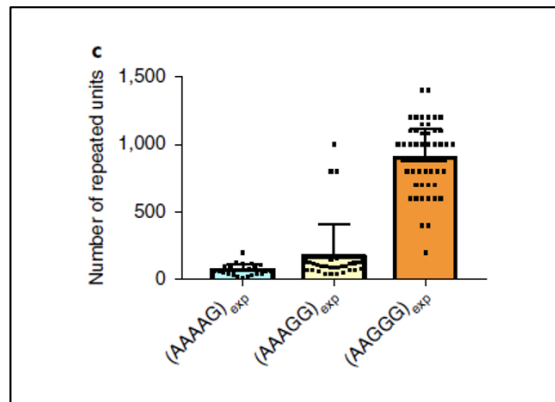


Figure 5 : Tailles moyennes des motifs A_{exp} , B, et C d'après Cortese et al., 2019

Le patient est atteint s'il présente un profil homozygote C/C. Les autres profils (A/A, A/B, A/C, B/B, B/C) n'entraînent pas la maladie. (2)

Le diagnostic moléculaire se réalise en deux étapes principales après le prélèvement sanguin et l'extraction d'ADN.

Tout d'abord, une **Short-Range Polymerase Chain Reaction (SR-PCR)**. Cela consiste à amplifier un motif court. Si cette dernière est positive, c'est-à-dire qu'on observe une bande dans le gel de migration, cela signifie que la région étudiée est suffisamment courte pour avoir été amplifiée. Cela permet d'identifier le motif A et témoigne donc d'une absence d'amplification pour au moins un des deux allèles. On exclut donc le profil homozygote C/C, le patient n'est ainsi pas atteint du syndrome CANVAS.

En revanche, s'il y a absence de bande sur le gel de migration suite à la SR-PCR, celle-ci est donc négative, ce qui témoigne de la présence d'une expansion des deux allèles. En effet, la région avec expansion est longue et ne peut pas être amplifiée par cette technique. Nous réalisons une deuxième technique, la **Repeated-Primed Polymerase Chain Reaction (RP-PCR)** pour déterminer le profil du patient. Cette deuxième étape permet l'obtention de profils chromatographiques qui permettent l'identification des profil A, B, et C pour chaque allèle.

Si le résultat de RP-PCR est le profil C/C, le patient est donc atteint du syndrome CANVAS. Si le résultat est tout autre profil : A/A, A/B, A/C, B/B, ou B/C, le patient n'est pas atteint. (**Figure 6**)

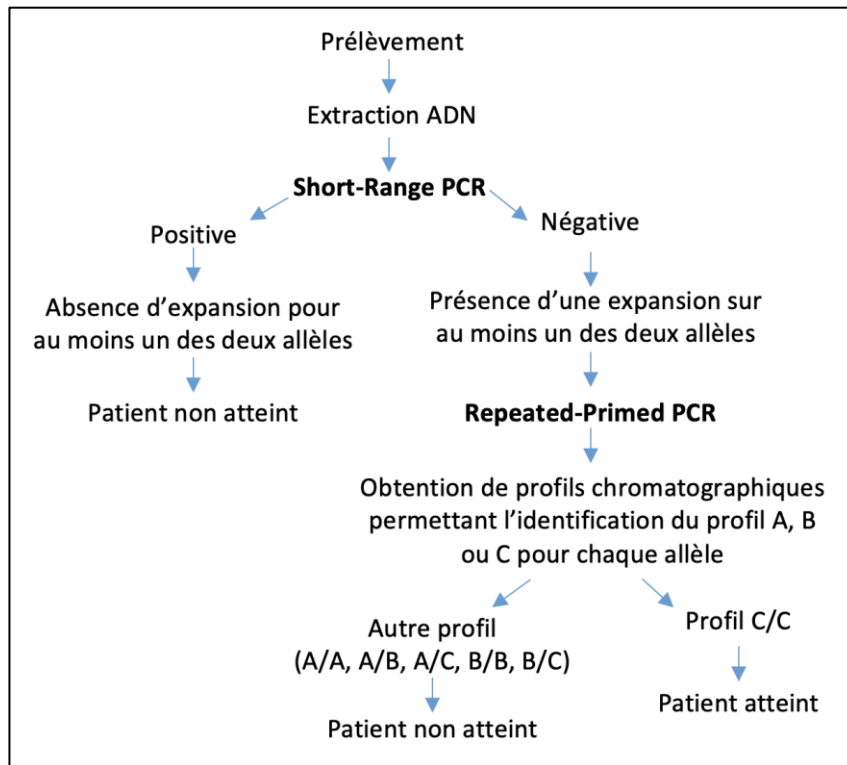


Figure 6 : Description de la stratégie de diagnostic moléculaire

Il est possible d'obtenir des profils intermédiaires, ne permettant pas de déterminer le profil du patient avec précision. Dans ce cas, on réalise un séquençage de l'ADN qui nous permettra de confirmer le profil du patient par lecture directe de la séquence d'ADN.

Concernant la SR-PCR, après réalisation de la PCR, on dépose les échantillons dans les puits propres à chaque patient. Après migration on observe les résultats tout en contrôlant le témoin négatif ou positif, qui doit toujours présenter une absence de bande dans le cas d'un témoin négatif (**Figure 7**) et une présence de bande dans le cas d'un témoin positif (**Figure 8**). Cela permet de valider que la manipulation est correcte et qu'elle n'a pas été contaminée.

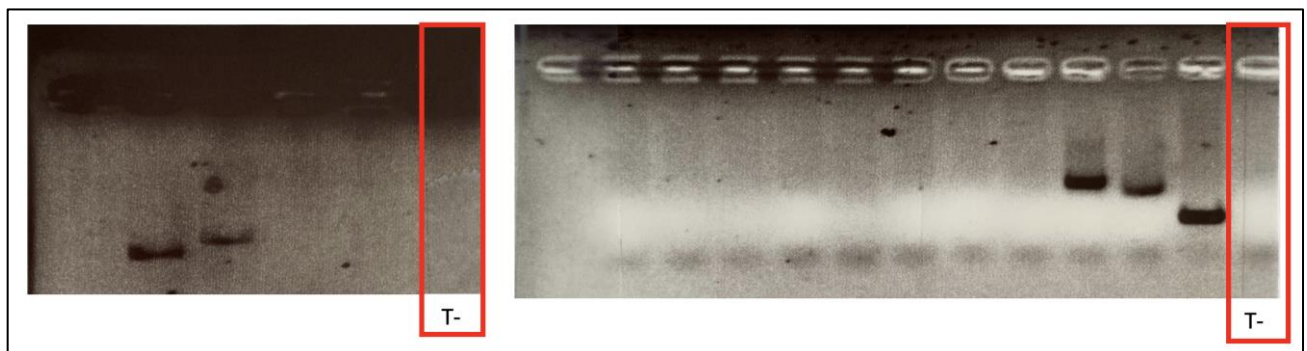


Figure 7 : Deux gels de Short-Range PCR, avec témoin négatif

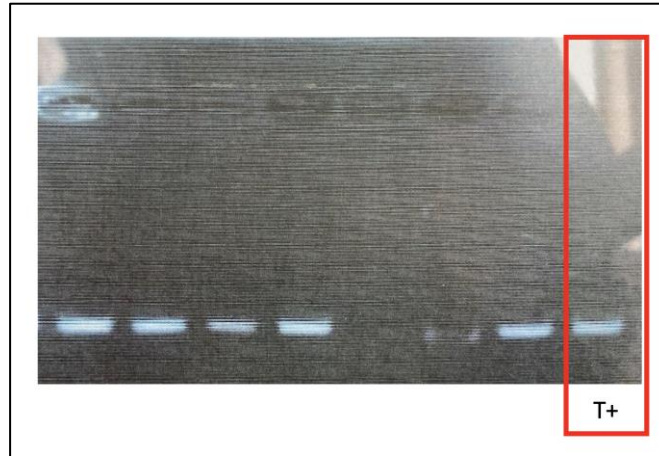


Figure 8 : Gel de Short-Range PCR avec témoin positif

3. Patients

L'étude porte sur une cohorte de 236 patients, avec 69 positifs dont 64 cas index, et 167 négatifs dont 8 apparentés. Les analyses statistiques sont réalisées uniquement sur les cas index, soit 64 patients positifs et 159 négatifs. **(Figure 9)**

	Positifs	Négatifs	Total
Cas index	64	159	223
Cas apparentés	5	8	13
Total	69	167	236

Figure 9 : Composition de la cohorte de patients étudiés

Ces patients proviennent du service de génétique moléculaire de l'hôpital de La Timone de Marseille. Ils ont été adressés par les neurologues du service de neurologie adulte de La Timone et également par des neurologues provenant de divers hôpitaux de métropole et d'Outre-Mer.

Certains patients de la cohorte n'ont pas de renseignements cliniques renseignés dans leur dossier : 2 patients positifs et 5 négatifs. Ils seront donc exclus des calculs statistiques portant sur les symptômes. **(Figure 10)**

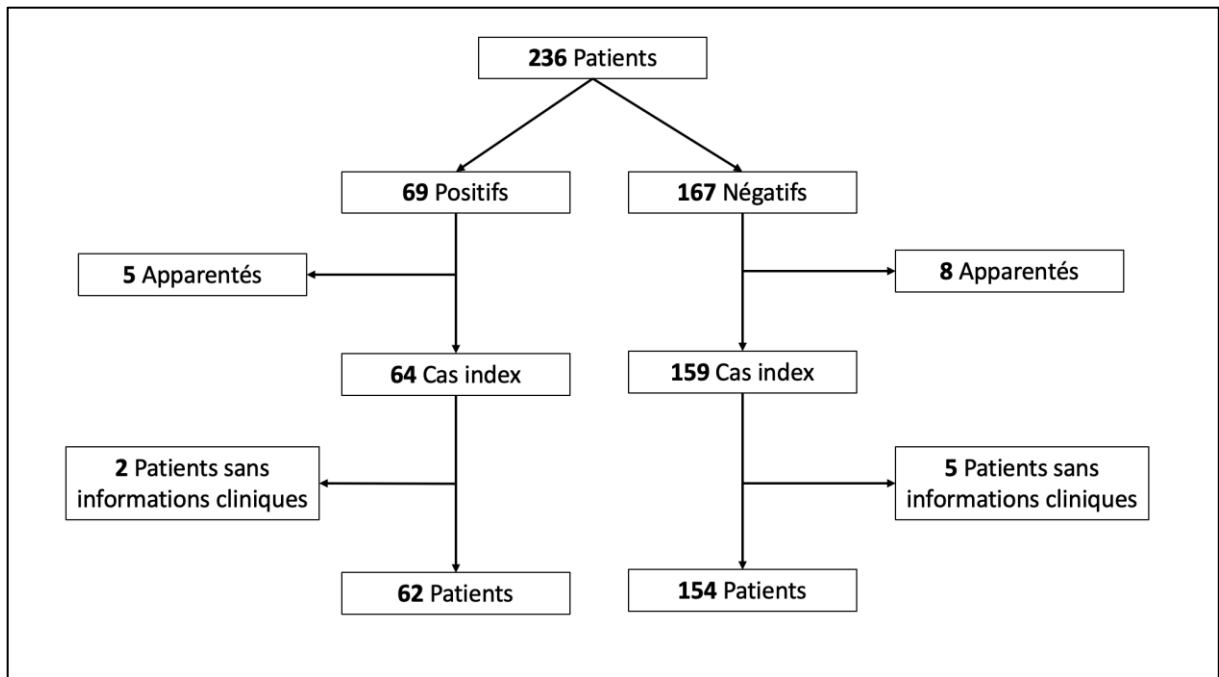


Figure 10 : Représentation schématique de la cohorte étudiée

IV – Résultats

1. Statistiques

a) Rendement diagnostique

Le rendement diagnostique est de 29%. En effet, sur un total de 223 patients index testés, 64 sont positifs. **(Figure 11)**

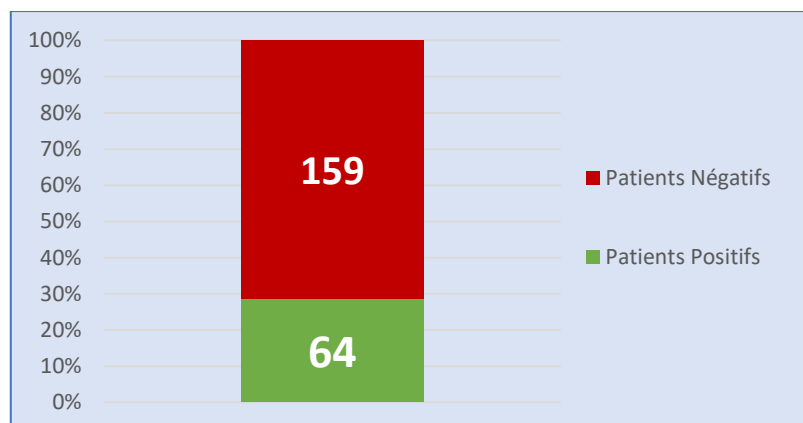


Figure 11 : Rendement diagnostique

b) Corrélation phénotype/génotype

Concernant les phénotypes observés chez les **patients positifs**, on retrouve les proportions suivantes.

92% des patients présentent une neuropathie, soit 57 sur 62 patients.

53% présentent une ataxie cérébelleuse, soit 33 patients sur 62.

32% présentent une aréflexie vestibulaire, soit 20 patients sur 62.

23% des patients positifs présentent la triade complète : ataxie cérébelleuse, neuropathie et aréflexie vestibulaire, soit 14 patients sur 62. (**Figures 12 et 13**)

Comme décrit dans de nombreuses publications, la toux sèche chronique est un symptôme largement retrouvé chez les patients atteints du syndrome CANVAS. (2) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11)

Et en effet, dans la cohorte étudiée ici, 53% des patients présentent une toux chronique. (**Figure 13**)

Un autre symptôme souvent retrouvé chez les patients atteints du syndrome CANVAS est le syndrome de Gougerot-Sjögren, qui est ici retrouvé chez 10% des patients, soit 6 patients sur les 62 positifs. (**Figure 13**) Ce syndrome est expliqué plus en détail dans la partie *d) Syndrome de Gougerot-Sjögren*.

Les proportions suivantes sont également retrouvées dans la cohorte :

34% des patients présentent une neuropathie seule, soit 21 patients sur 62.

26% des patients présentent une neuropathie associée à une ataxie cérébelleuse, soit 16 patients sur 62.

10% des patients présentent une neuropathie associée à une aréflexie vestibulaire, soit 6 patients sur 62.

5% des patients présentent une ataxie cérébelleuse seule, soit 3 patients sur 62.

2% des patients ne présentent aucun de ces symptômes, soit 2 patients sur 62.

Aucun patient ne présente d'aréflexie vestibulaire seule.

Aucun patient ne présente d'ataxie cérébelleuse associée à une aréflexie vestibulaire. (**Figures 12 et 13**)

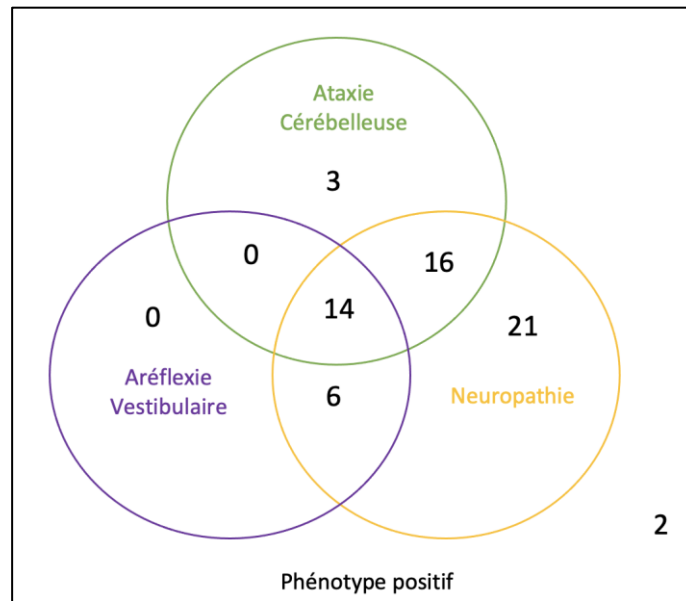


Figure 12 : Représentation schématique de la triade phénotypique chez les 62 patients positifs

Sur un total de 62 patients positifs, les répartitions suivantes sont observées.

89% de cas sporadiques, soit 55 patients. Et par conséquent 11% de cas familiaux, soit 7 patients positifs avec un ou des membre(s) de leur famille testé(s) également. **(Figure 13)**

On observe donc plus de cas sporadiques que de cas familiaux.

32% d'hommes, soit 20 patients ; et par conséquent 68% de femmes, soit 42 patientes.

On observe donc plus de femmes touchées par ce syndrome que d'hommes. **(Figure 13)**

Dans la partie V - *Discussion*, nous comparerons ces résultats à la littérature.

	Timone 2022	
Total Patients	62	
Cas Sporadiques	55	89%
Cas Familiaux	7	11%
Hommes	20	32%
Femmes	42	68%
Neuropathie	57	92%
Aréflexie Vestibulaire	20	32%
Ataxie Cérébelleuse	33	53%
Triade Complète	14	23%
Toux Chronique	33	53%
Neuropathie seule	21	34%
Neuropathie + Ataxie Cérébelleuse	16	26%
Neuropathie + Aréflexie Vestibulaire	6	10%
Ataxie Cérébelleuse seule	3	5%
Aréflexie Vestibulaire seule	0	0%
Ataxie Cérébelleuse + Aréflexie Vestibulaire	0	0%

Figure 13 : Proportions observées sur notre cohorte de 62 cas index positifs

Concernant les phénotypes observés chez les **patients négatifs**, on retrouve les proportions suivantes.

68% des patients présentent une ataxie cérébelleuse, soit 105 patients sur les 154 négatifs.

62% des patients présentent une neuropathie, soit 96 patients sur 154.

20% des patients présentent une aréflexie vestibulaire, soit 31 patients sur 154.

10% présentent la triade complète, soit 15 patients sur 154.

6% des patients, soit 9 patients, présentent une toux chronique.

28% des patients présentent une neuropathie associée à une ataxie cérébelleuse, soit 43 patients sur 154.

25% présentent une ataxie cérébelleuse seule, soit 39 patients.

21% présentent une neuropathie seule, soit 33 patients sur 154.

5% présentent une ataxie cérébelleuse associée à une aréflexie vestibulaire, soit 8 patients.

3% présentent une neuropathie associée à une aréflexie vestibulaire, soit 5 patients.

2% présentent une aréflexie vestibulaire seule, soit 3 patients.

5% des patients négatifs ne présentent aucun de ces symptômes, soit 8 patients.

3% des patients présentent un syndrome sec, soit 5 patients sur 154. (**Figure 14**)

Comme mentionné dans la partie V - *Discussion*, ces résultats peuvent être expliqués par l'existence d'un motif pathologique encore inconnu.

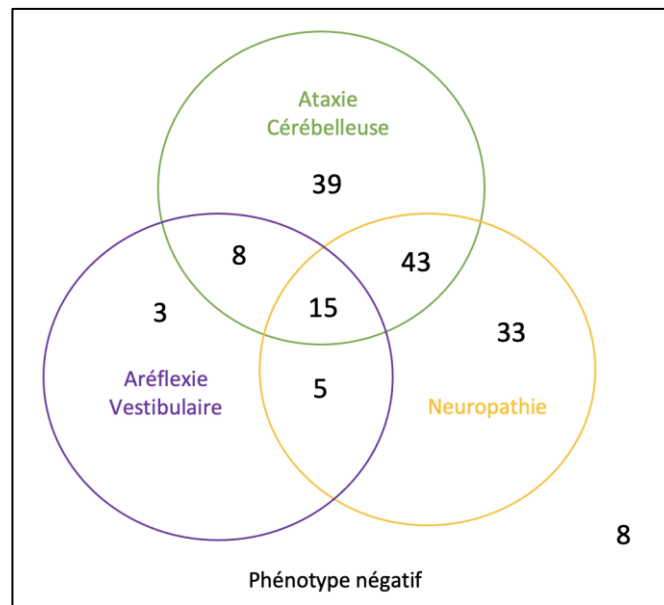


Figure 14 : Représentation schématique de la triade phénotypique chez les 154 patients négatifs

c) Identification de la porte d'entrée

Concernant l'identification du premier symptôme apparu, amenant le patient à consulter un spécialiste, on retrouve la neuropathie pour dix patients et l'ataxie cérébelleuse pour trois patients.

d) Syndrome de Gougerot-Sjögren

Comme décrit par la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie rare touchant un peu moins d'un adulte sur 10 000. Les femmes sont 10 fois plus touchées que les hommes, et la maladie s'installe le plus souvent vers la cinquantaine. Elle peut toutefois survenir beaucoup plus tôt dans la vie, entre 20 et 30 ans. Ces formes touchant les sujets jeunes sont souvent plus sévères. (12)

Ce syndrome est une maladie auto-immune et est la conséquence d'une infiltration de certaines glandes et principalement les glandes lacrymales et salivaires par des cellules lymphocytaires. Ceci a pour conséquence une diminution des sécrétions de larmes et de salive avec constitution d'un **syndrome sec**. Cette infiltration par des lymphocytes peut s'étendre à d'autres organes et notamment les poumons et les reins. (12)

i / Atteinte ophtalmique

Elle se caractérise par une diminution des sécrétions de lacrymales, responsable d'une sensation de corps étranger et de sable intraoculaire, de brûlures ophtalmiques, d'une gêne à la lumière ou à la fixation prolongée d'écran d'ordinateur. Les conjonctives sont parfois rouges et enflammées et cette hyposécrétion lacrymale peut être source de complications ophtalmologiques : blépharite, beaucoup plus rarement ulcérations de la cornée.

Cette kérato-conjonctivite sèche peut être mise en évidence par un examen ophtalmologique simple, le test de Schirmer qui consiste à insérer dans le cul de sac conjonctival une bandelette de papier filtre graduée, et on considère qu'il existe une hyposécrétion lacrymale si moins de 5 mm de la bandelette a été humecté par les larmes au bout de 5 minutes. D'autres examens utilisant des colorants peuvent être réalisés par un ophtalmologiste pour mettre en évidence des signes de souffrance de la cornée. (12)

ii / Atteinte buccale

La diminution de la sécrétion salivaire se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Cette bouche sèche est parfois douloureuse responsable de brûlures buccales ou linguales. Dans les formes sévères, les muqueuses jugales et linguales sont ternes avec un aspect vernissé, et la langue est lisse. Tout ceci peut favoriser la survenue de caries précoces et d'infections buccales notamment à candida. La mesure du débit salivaire qui consiste à mesurer dans un verre gradué la quantité de salive que peut émettre le patient en 15 minutes est un moyen simple de quantifier cette hyposécrétion salivaire. On considère qu'elle est pathologique en deçà de 1,5 ml à 15 minutes. (12)

iii / Atteinte respiratoire

L'atteinte de l'appareil respiratoire se caractérise le plus souvent par une trachéobronchite sèche responsable d'une **toux chronique**, parfois d'une gêne respiratoire ou d'infections broncho-pulmonaires récidivantes. L'atteinte du tissu pulmonaire est beaucoup plus rare survenant chez moins de 10% des patients. Très rarement, elle peut évoluer vers la fibrose pulmonaire. (12)

iv / Atteinte neurologique

Une atteinte des nerfs périphériques peut survenir chez environ 20% des patients se traduisant le plus souvent par une **neuropathie sensitive** avec des sensations de fourmillements ou de brûlures au niveau des membres. L'atteinte motrice responsable d'un déficit moteur est beaucoup plus rare. Celle du système nerveux central est très exceptionnelle touchant moins de 5% des patients pouvant réaliser des tableaux cliniques proche de la sclérose en plaques. (12)

2. Description des familles

a) Famille A

i / Présentation

Au sein de la famille A, trois individus ont été testés suite au diagnostic positif du cas index : la patiente II-2.

Les patients I-1 et III-1 n'ont pas de symptômes particuliers alors que le patient II-1 présente une neuropathie et la patiente II-2 une neuropathie associée à une toux chronique. (**Figure 15**)

Le patient II-1 provient d'un autre hôpital, il a été testé dans un laboratoire extérieur. Seul le résultat final nous a été transmis : il est atteint du syndrome CANVAS.

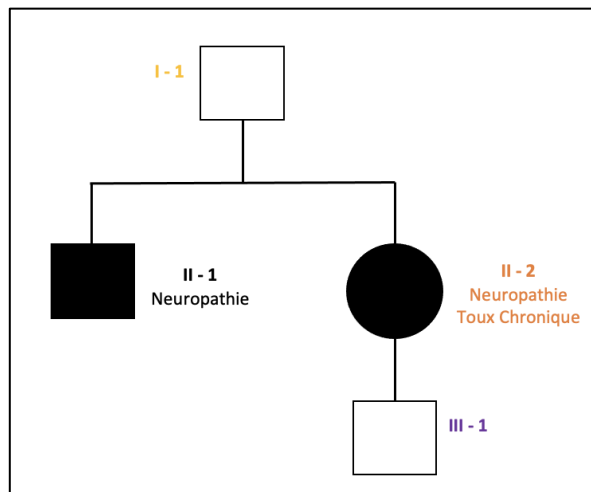


Figure 15 : Arbre généalogique de la famille A

ii / Short-Range PCR

La **Figure 16** nous présente les résultats de Short-Range PCR pour les membres de cette famille. Dans le gel de migration, une bande est présente pour les individus I-1 et III-1, ce qui témoigne de la présence du motif A pour au moins un des deux allèles. Cela nous permet d'exclure le profil C/C, ces deux patients ne sont donc pas atteints par le syndrome CANVAS.

En revanche, pour le patient II-2, on observe une absence de bande. Cela signifie que l'amplification PCR n'a pas été possible car le motif en question est trop grand. La patiente est donc possiblement atteinte, nous réalisons une Repeated-Primed PCR pour déterminer la nature du motif.

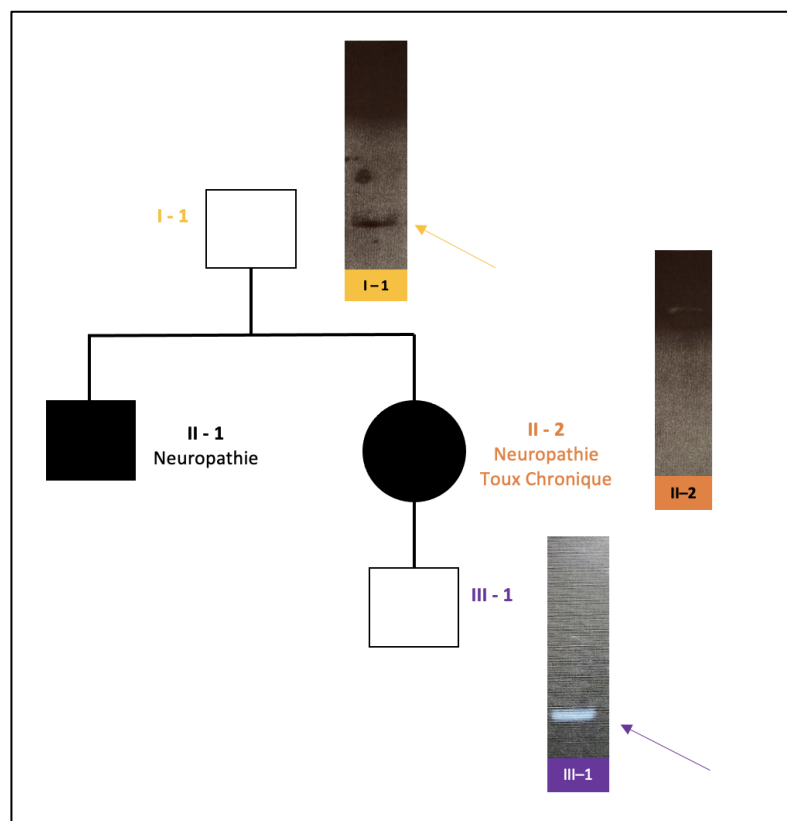


Figure 16 : Résultats de Short-Range PCR de la famille A

iii / Repeated-Primed PCR

Une suite de motifs à plusieurs pics répétés avec une diminution progressive de leur amplitude témoigne de la présence du motif étudié.

Pour le patient I-1, on observe la présence du motif A et du motif C. Les pics présents sur la chromatographie du motif B sont des artéfacts. Il est donc de profil A/C.

Pour le patient II-2, on exclut les motifs A et B car la chromatographie est vide pour ces deux motifs. En revanche on retrouve clairement le motif C. Cette patiente est donc homozygote C/C.

Pour le patient III-1, on retrouve les motifs A et C. Les pics présents sur la chromatographie du motif B sont des artéfacts. Il est donc de profil A/C, tout comme le patient I-1. (**Figure 17**)

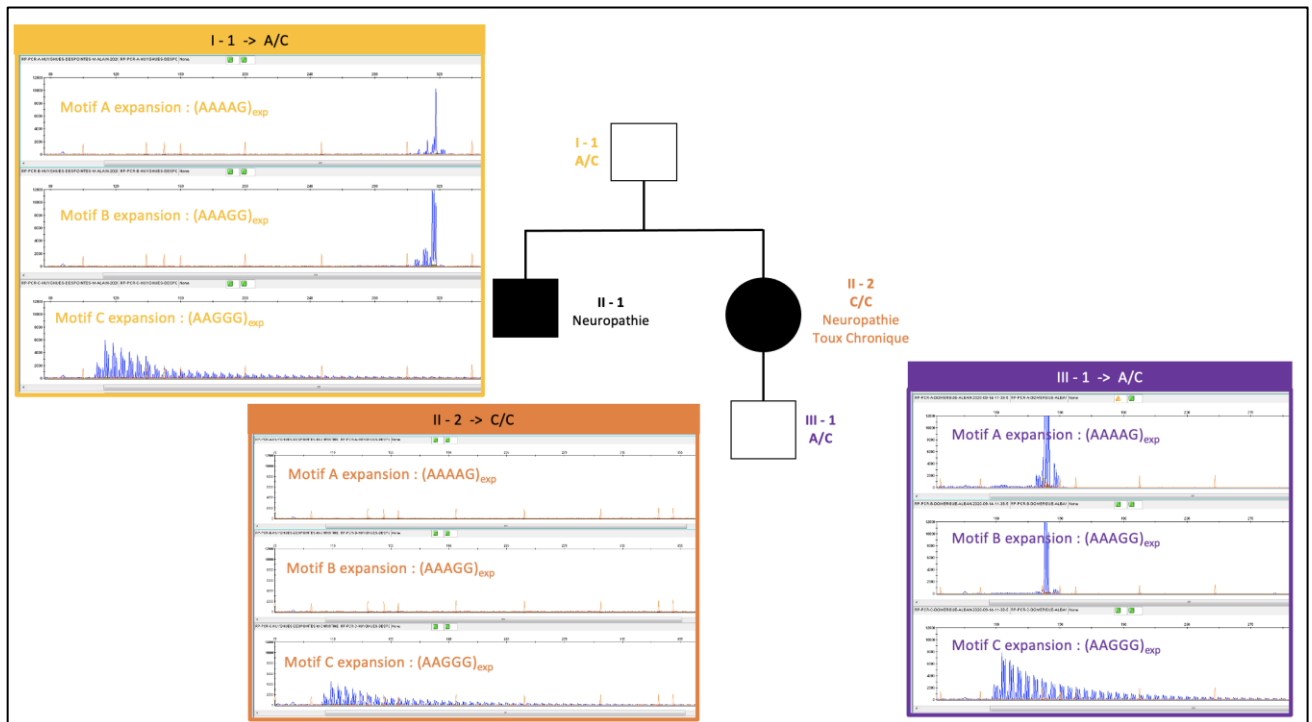


Figure 17 : Résultats de Repeated-Primed PCR de la famille A

iv / Conclusion

Le patient I-1 a une SR-PCR positive et une RP-PCR témoignant du profil A/C. L'allèle A est bien confirmé par la RP-PCR. Ce patient est donc de profil A/C, il n'est pas atteint par le syndrome CANVAS.

La patiente II-2 a une SR-PCR négative et on retrouve l'allèle C sur sa RP-PCR. Cette patiente est donc homozygote C/C, il s'agit du profil pathologique. Elle est donc atteinte du syndrome CANVAS.

Le patient III-1 a une SR-PCR positive et on retrouve les motifs A et C sur sa RP-PCR. L'allèle A est donc confirmé. Ce patient est de profil A/C, il n'est donc pas atteint par la pathologie.

b) Famille B

i / Présentation

Au sein de la famille B, deux individus ont été testés suite au diagnostic positif du cas index : la patiente I-2.

Les patients I-1 et II-1 ne présentent pas de symptômes particuliers, alors que la patiente I-2 présente la triade complète : ataxie cérébelleuse, aréflexie vestibulaire, et neuropathie. (**Figure 18**)

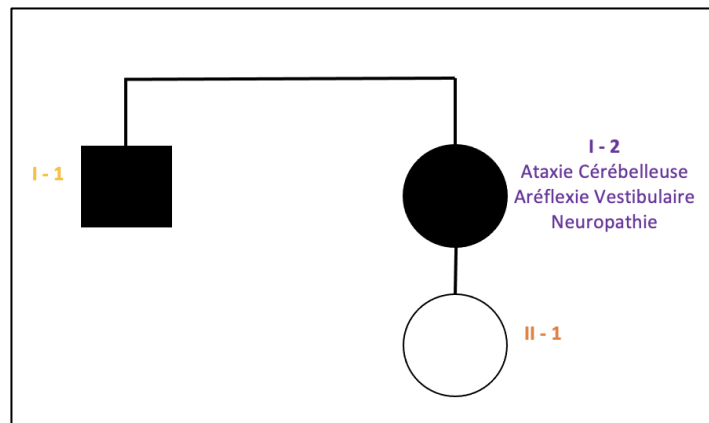


Figure 18 : Arbre généalogique de la famille B

ii / Short-Range PCR

Les patients I-1 et I-2 présentent un résultat de SR-PCR négatif. En effet, on observe une absence de bande sur leur gel de migration respectif. Cela signifie que la région étudiée est trop longue pour être amplifiée par la PCR. On va donc réaliser une RP-PCR pour déterminer le profil de ces patients (A, B, ou C).

En revanche, on observe une bande de migration sur le gel du patient II-1. Son résultat de SR-PCR est donc positif. La région étudiée est assez courte pour être amplifiée par PCR. On peut donc dès à présent exclure le profil C/C pathologique. (**Figure 19**)

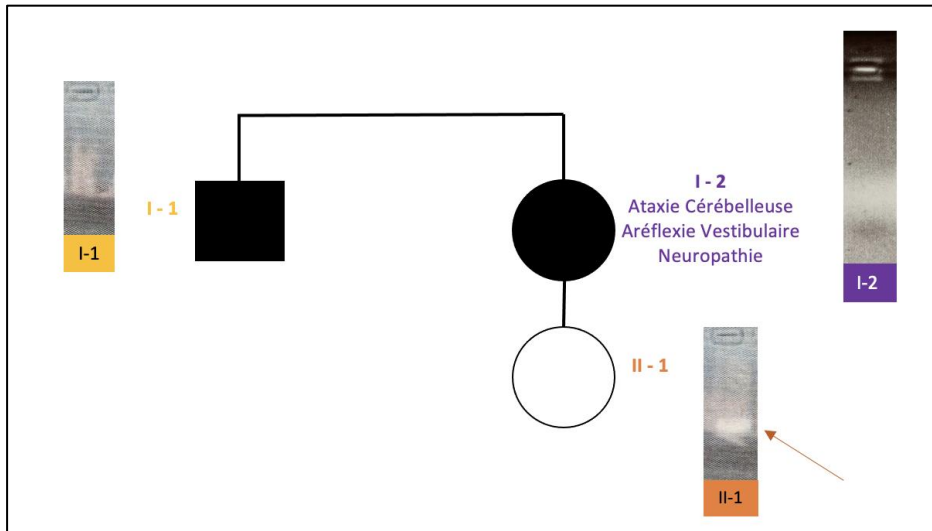


Figure 19 : Résultats de Short-Range PCR de la famille B

iii / Repeated-Primed PCR

Pour les patients I-1 et I-2, on observe une suite de motifs à plusieurs pics répétés avec une diminution progressive de leur amplitude pour le motif C. Cela témoigne de sa présence. Les chromatographies des motifs A et B sont vides pour ces deux patients. Ils sont donc tous deux de profil C/C.

Pour la patiente II-1, on observe des pics pour les motifs A et C. Les pics présents sur la chromatographie du motif B sont des artéfacts. Elle est donc de profil A/C. (Figure 20)

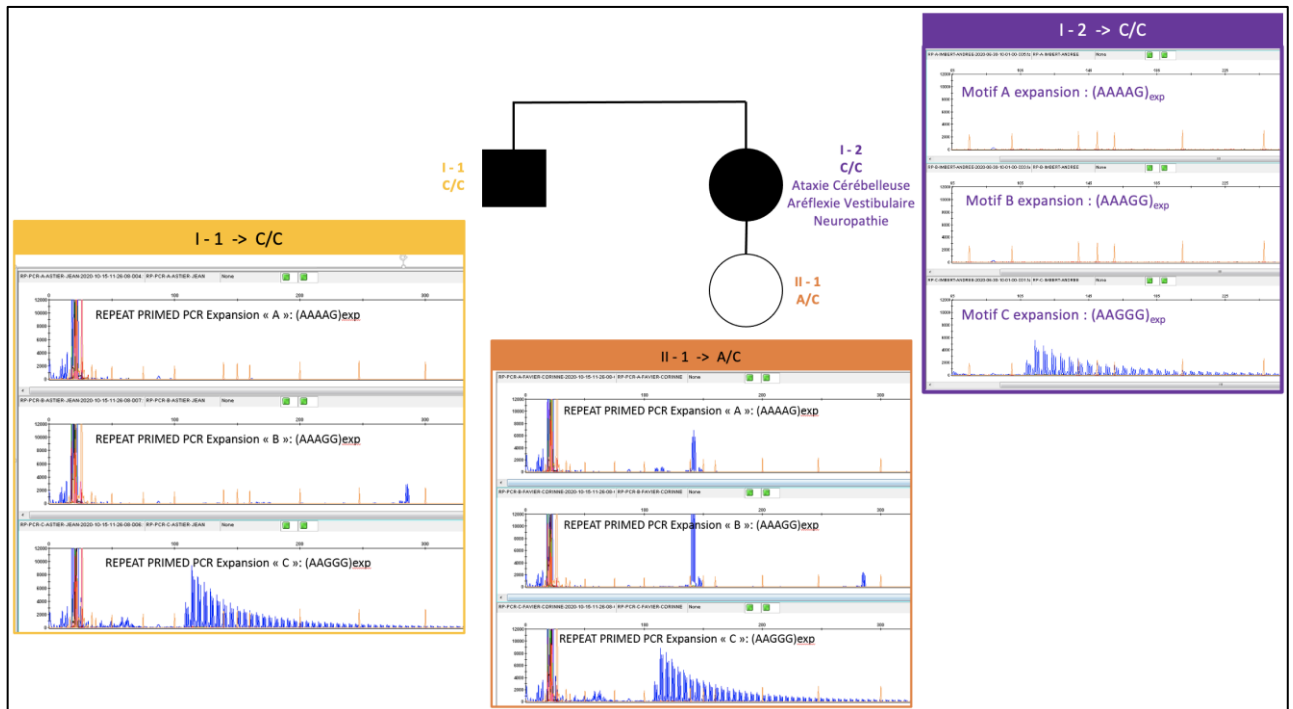


Figure 20 : Résultats de Repeated-Primed PCR de la famille B

iv / Conclusion

Les patients I-1 et I-2 ont tous les deux une SR-PCR négative et une RP-PCR caractéristique du profil C/C. Ils sont donc homozygotes C/C. Ils sont atteints du syndrome CANVAS.

La patiente II-1 a une SR-PCR positive et une RP-PCR identifiant les motifs A et C. L'allèle A est donc confirmé, le profil de la patiente est A/C. Bien qu'elle ait hérité de l'allèle C de sa mère, elle n'est pas atteinte du syndrome CANVAS, qui est une pathologie à transmission autosomique récessive.

c) Famille C

i / Présentation

Au sein de la famille C, qui se compose d'une fratrie, deux individus ont été testés suite au diagnostic positif du cas index : la patiente II-2.

La patiente II-1 présente une ataxie cérébelleuse, la patiente II-2 une neuropathie associée à une toux chronique et le patient II-3 présente une ataxie cérébelleuse avec une neuropathie et une toux chronique. **(Figure 21)**

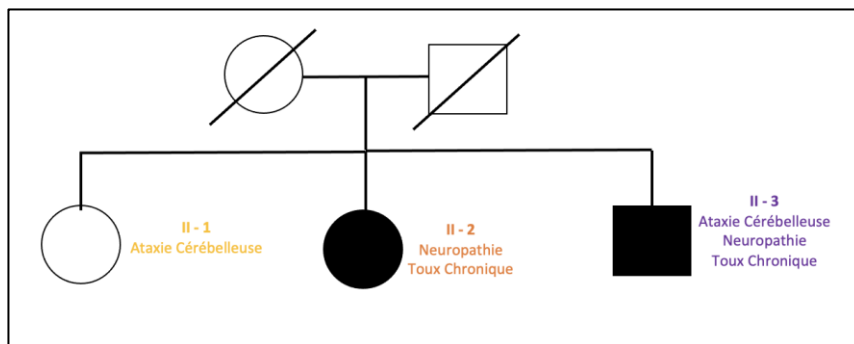


Figure 21 : Arbre généalogique de la famille B

ii / Short-Range PCR

Pour les trois patients le résultat de SR-PCR est négatif : on observe une absence de bande dans leur puits respectif. **(Figure 22)**

L'amplification PCR n'a pas été possible car le motif est trop grand. Cela témoigne d'une expansion. La fratrie est possiblement atteinte. Nous réalisons une RP-PCR pour déterminer la nature des motifs de ces patients.

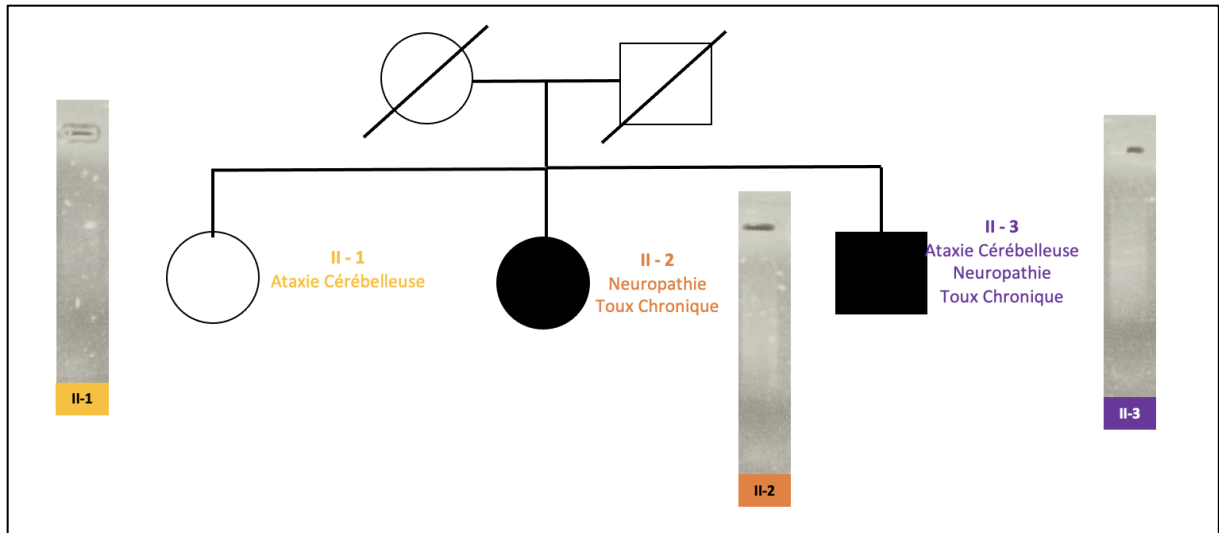


Figure 22 : Résultats de Short-Range PCR de la famille C

iii / Repeated-Primed PCR

Pour la patiente II-1, la RP-PCR a permis d'identifier les motifs B et C, elle est donc de profil B/C.

Pour les patients II-2 et II-3, le motif C est clairement identifié. Les chromatographies pour les motifs A et B sont vides. Ces deux patients sont donc de profil homozygote C/C. (Figure 23)

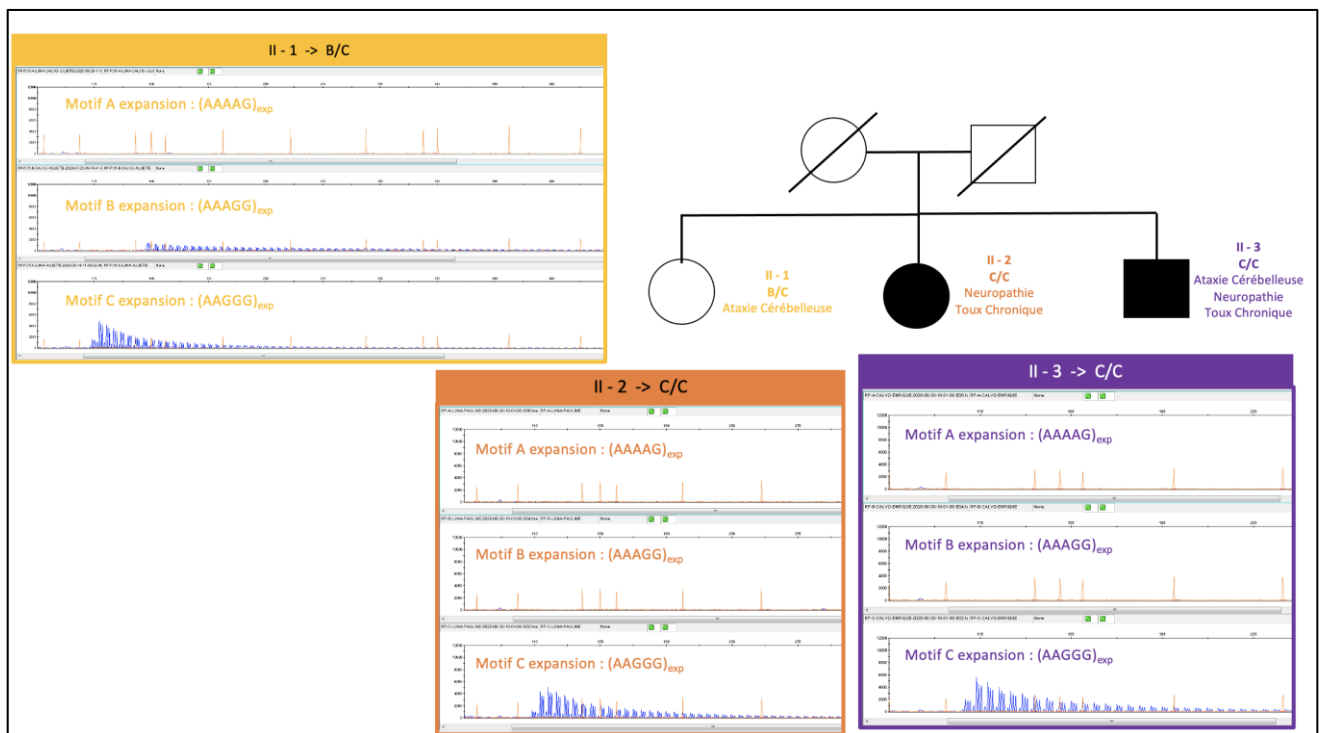


Figure 23 : Résultats de Repeated-Primed PCR de la famille C

iv / Conclusion

La patiente II-1 a une SR-PCR négative et une RP-PCR identifiant les motifs B et C. Son profil est donc B/C, la patiente n'est pas atteinte par la maladie.

Les patients II-2 et II-3 ont une SR-PCR négative et une RP-PCR identifiant le motif C. Ils sont donc de profil homozygote C/C. Il s'agit du profil pathologique. Ils sont atteints par le syndrome CANVAS.

d) Famille D

i / Présentation

Au sein de la famille D, trois individus ont été testés suite au diagnostic positif du cas index : la patiente I-2.

Les patients I-3 et II-1 ne présentent pas de symptômes particuliers. La patiente I-1 présente une toux chronique et la patiente I-2 présente une neuropathie associée à une toux chronique.

(Figure 24)

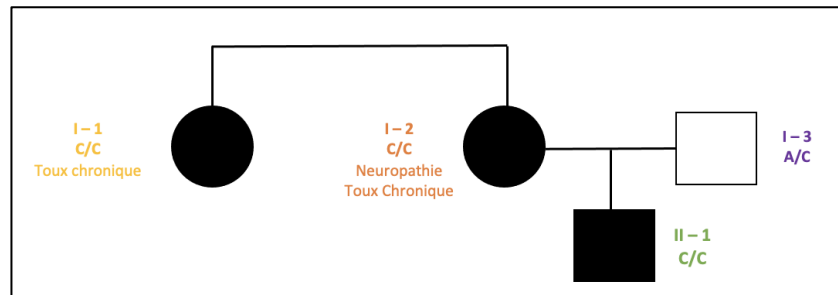


Figure 24 : Arbre généalogique de la famille C

ii / Short-Range PCR

Le patient I-3 présente une SR-PCR positive. Cela témoigne de la présence du motif A pour au moins un des deux allèles. On peut donc écarter le profil C/C pathologique.

En revanche, les patients I-1, I-2, et II-1 ont un résultat de SR-PCR négatif. La région d'intérêt est trop longue pour être amplifiée. Ces patients sont possiblement atteints. Pour déterminer leur profil on réalise une RP-PCR.

iii / Repeated-Primed PCR

La RP-PCR du patient II-3 a permis d'identifier les motifs A et C.

Les RP-PCR des patients I-1, I-2, et II-1 ont permis d'identifier le motif C. Les chromatographies des motifs A et B sont vides ce qui témoigne de l'absence de ces motifs chez ces patients. (Figure 25)

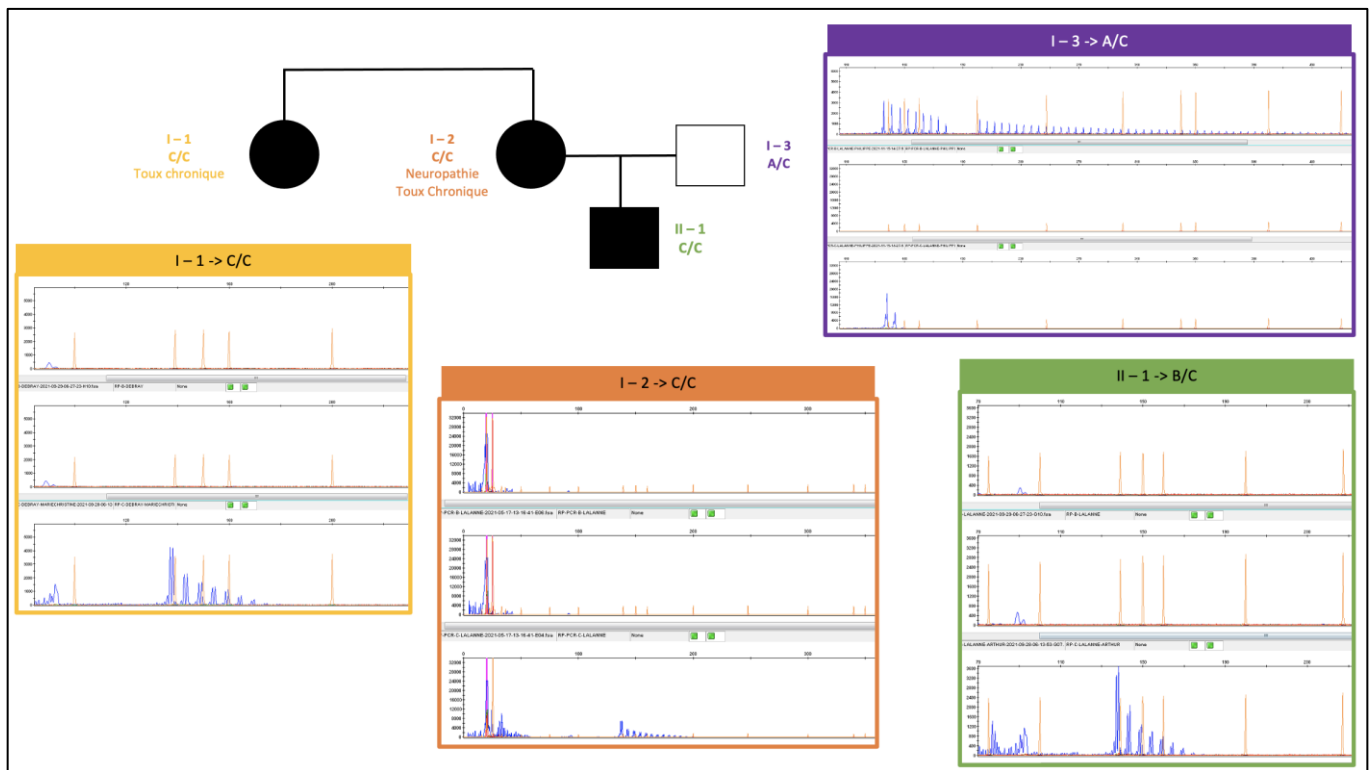


Figure 25 : Résultats de RP-PCR de la famille D

iv / Conclusion

Le patient I-3 a une SR-PCR positive et une RP-PCR positive pour les motifs A et C et négative pour le motif B. La présence de l'allèle A trouvée en SR-PCR est confirmée par la RP-PCR. Le patient est de profil A/C. Il n'est pas atteint par la maladie.

Les patients I-1, I-2, et II-1 ont une SR-PCR négative et une RP-PCR identifiant uniquement le motif C. Ces trois patients sont donc de profil homozygote C/C. Ils sont tous les trois atteints du syndrome CANVAS.

Le patient II-1 a hérité d'un allèle C de sa mère atteinte et d'un deuxième allèle C de son père porteur sain. Cela confirme le mode de transmission autosomique récessif.

e) Famille E

i / Présentation

Au sein de la famille E, un individu a été testé suite au diagnostic positif du cas index : la patiente II-1.

Le patient II-2 ne présente pas de symptôme particulier et la patiente II-1 présente une neuropathie. **(Figure 26)**

Nous ne détenons pas les résultats de SR-PCR et de RP-PCR du patient II-2, nous connaissons uniquement son diagnostic final.

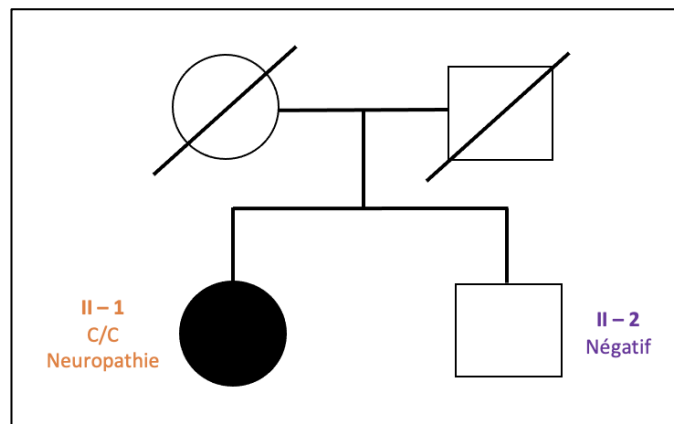


Figure 26 : Arbre généalogique de la famille E

ii / Short-Range PCR

La patiente II-1 présente une SR-PCR négative. En effet, on observe une absence de bande dans le gel de migration de cette patiente. **(Figure 27)**

La région d'intérêt est trop longue pour être amplifiée. Cela témoigne d'une expansion, nous réalisons une RP-PCR pour déterminer la nature de cette expansion.

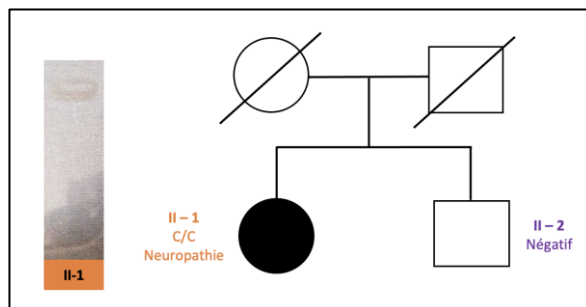


Figure 27 : Résultats de SR-PCR de la famille E

iii / Repeated-Primed PCR

La RP-PCR de la patiente II-1 ne permet d'identifier qu'un seul motif. Il s'agit du motif C. La patiente est donc de profil homozygote C/C. (**Figure 28**)

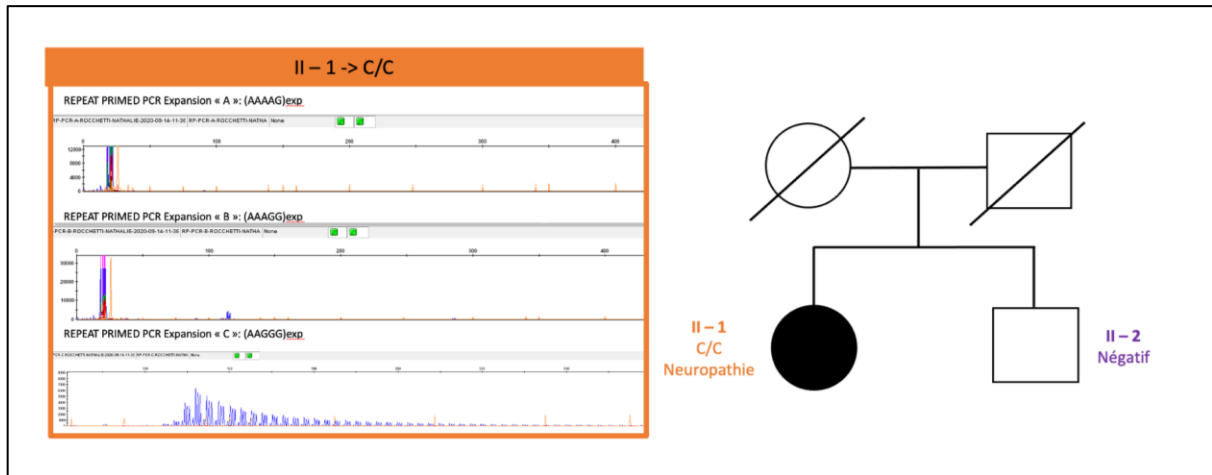


Figure 28 : Résultats de RP-PCR de la famille E

iv / Conclusion

La patiente I-1 a une SR-PCR négative et une RP-PCR identifiant uniquement le motif C. La patiente est donc de profil homozygote C/C. Elle est atteinte par la pathologie.

Nous ne détenons que le diagnostic final du patient II-2 : il n'est pas atteint du syndrome CANVAS.

f) Famille F

i / Présentation

Au sein de la famille F, qui se compose de deux sœurs, une patiente a été testée suite au diagnostic positif du cas index : la patiente II-1.

La patiente II-2 ne présente pas de symptôme particulier et la patiente II-1 présente une ataxie cérébelleuse associée à une neuropathie. (**Figure 29**)

Nous ne détenons pas les résultats de SR-PCR et de RP-PCR de la patiente II-2, nous connaissons uniquement son diagnostic final.

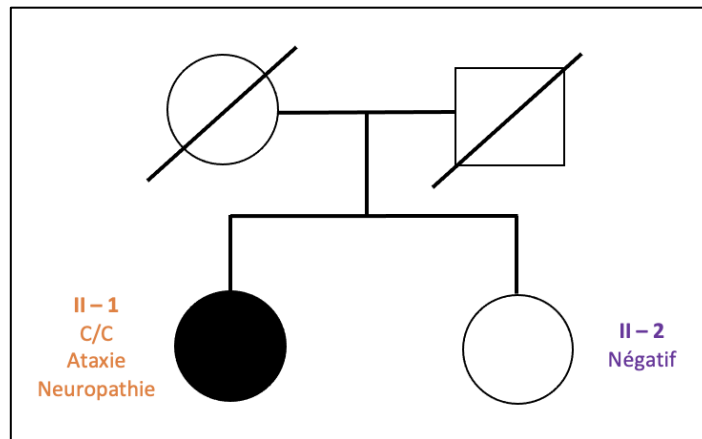


Figure 29 : Arbre généalogique de la famille F

ii / Short-Range PCR

La patiente II-1 présente une SR-PCR négative. En effet, on observe une absence de bande dans le gel de migration de cette patiente. Ceci exclut le motif A. La région d'intérêt est trop longue pour être amplifiée. Cela témoigne d'une expansion, nous réalisons une RP-PCR pour déterminer la nature de cette expansion.

iii / Repeated-Primed PCR

La RP-PCR de la patiente II-1 ne permet d'identifier qu'un seul motif. Il s'agit du motif C. Les petits pics présents sur la chromatographie du motif A sont des artéfacts. La patiente est donc de profil homozygote C/C. (Figure 30)

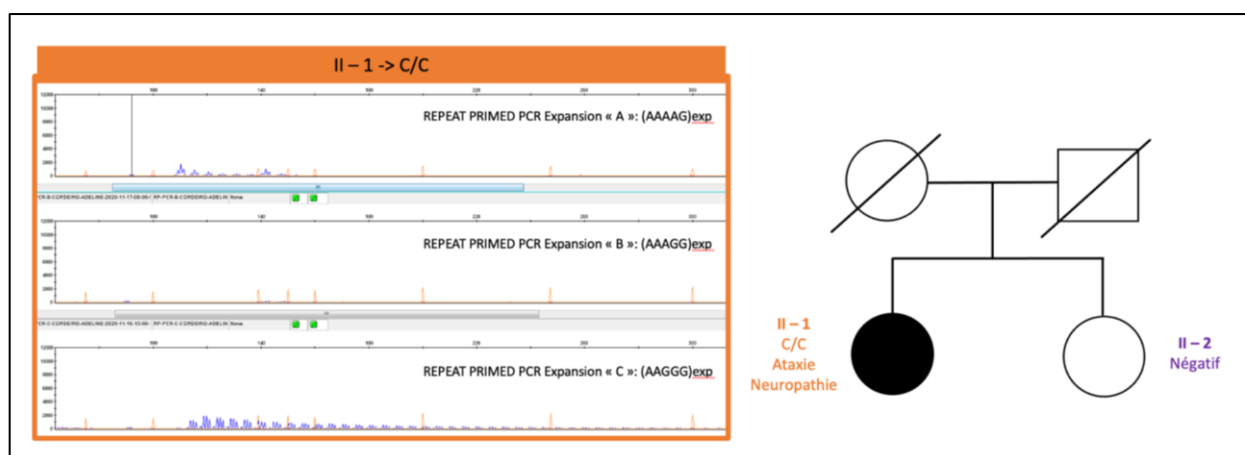


Figure 30 : Résultats de RP-PCR de la famille F

iv / Conclusion

La patiente I-1 a une SR-PCR négative et une RP-PCR identifiant uniquement le motif C. La patiente est donc de profil homozygote C/C. Elle est atteinte par la pathologie.

Nous ne détenons que le diagnostic final de la patiente II-2 : elle n'est pas atteinte par le syndrome CANVAS.

g) Famille G

i / Présentation

Au sein de la famille G, un individu a été testé suite au diagnostic positif du cas index, sa mère : la patiente I-1.

La patiente I-1 présente une ataxie cérébelleuse et une neuropathie. Son fils, le patient II-1 ne présente pas de symptôme particulier. **(Figure 31)**

Nous ne détenons pas les résultats de SR-PCR et de RP-PCR du patient II-1, nous connaissons uniquement son diagnostic final.

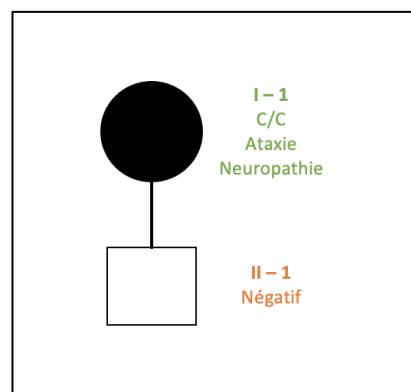


Figure 31 : Arbre généalogique de la famille G

ii / Short-Range PCR

La patiente I-1 présente une SR-PCR négative. En effet, on observe une absence de bande dans le gel de migration de cette patiente. **(Figure 32)**

Ceci exclut le motif A. La région d'intérêt est trop longue pour être amplifiée. Cela témoigne d'une expansion, nous réalisons une RP-PCR pour déterminer la nature de cette expansion.

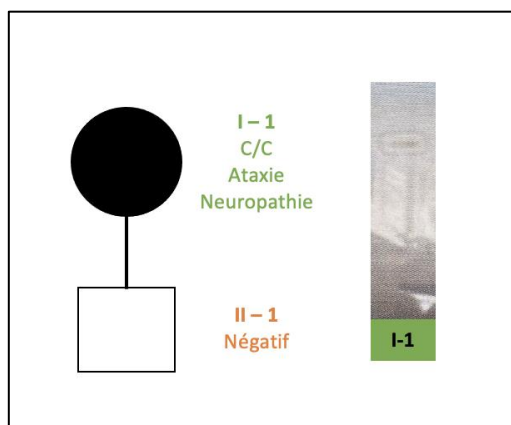


Figure 32 : Résultats de SR-PCR de la famille G

iii / Repeated-Primed PCR

La RP-PCR de la patiente I-1 ne permet d'identifier qu'un seul motif. Il s'agit du motif C. La patiente est donc de profil homozygote C/C. (**Figure 33**)

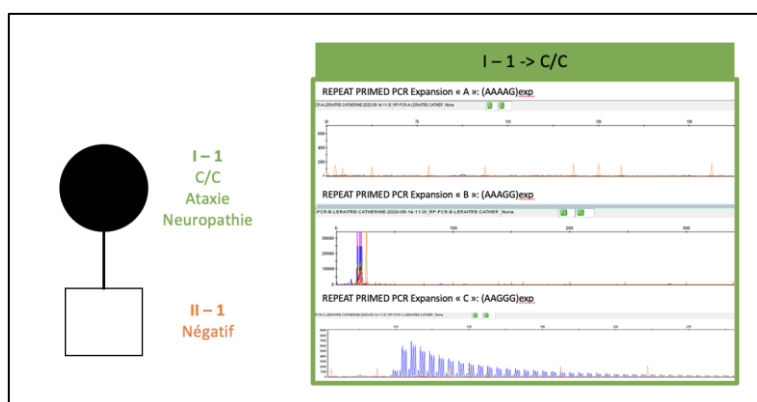


Figure 33 : Résultats de RP-PCR de la famille G

iv / Conclusion

La patiente I-1 a une SR-PCR négative et une RP-PCR identifiant uniquement le motif C. La patiente est donc de profil homozygote C/C. Elle est atteinte par la pathologie.

Nous ne détenons que le diagnostic final du patient II-1 : il n'est pas atteint par le syndrome CANVAS.

Les résultats obtenus concernant les individus de ces 7 familles confirment le mode de transmission autosomique récessif de la pathologie et confirment également le lien entre la présence du profil pathologique C/C et la maladie.

3. Prise en charge

Il n'existe pas de traitement permettant la guérison du syndrome CANVAS. D'où l'importance d'une bonne prise en charge couvrant tous les aspects de la pathologie, qui permettra de contrôler et de limiter les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie du patient. La prise en charge, médicale et paramédicale, globale et précoce est essentielle pour préserver au maximum l'autonomie, les capacités fonctionnelles, et prévenir certaines complications.

a) Prise en charge de l'ataxie cérébelleuse

Il existe plusieurs moyens de prise en charge de l'ataxie cérébelleuse, notamment la kinésithérapie qui va pallier aux déficiences dans les mouvements ; la rééducation orthophonique qui apportera une aide au langage ; l'ergothérapie permettra le réapprentissage des actions du quotidien ; et certains médicaments qui permettront le contrôle des muscles (striés squelettiques, cardiaque) et d'améliorer le contrôle urinaire et les mouvements oculaires. Le patient pourra également avoir recours à un pédicure-podologue, à des aides à la déambulation, ou encore à un orthoprothésiste.

b) Prise en charge de la neuropathie

La prescription de médicaments à but antalgique spécifiques tels que certains antiépileptiques permettra de prendre en charge les douleurs neuropathiques.

On pourra également orienter le patient vers des associations telles que l'Association Française contre les Neuropathies Périphériques (AFNP) qui réalise des actions d'éducation thérapeutique aux patients, leur permettant de mieux comprendre et de mieux vivre avec leur pathologie.

c) Prise en charge de l'aréflexie vestibulaire

La prise en charge de l'aréflexie consiste au suivi par l'ORL et à réaliser une rééducation vestibulaire. On pourra diriger le patient vers des associations de patients telles que l'Association Française de Vestibulopathie Bilatérale Idiopathique (AFVBI) afin qu'il soit plus entouré et qu'il ait un meilleur vécu de sa pathologie.

d) Prise en charge du syndrome sec et de la toux chronique

La prise en charge du syndrome sec passe par la prescription de substituts lacrymaux et salivaire pour la sécheresse oculaire et buccale. On conseille aux patients d'éviter les facteurs d'exposition externe tels que l'air conditionné, la fumée de tabac, le vent. En cas de travail sur ordinateur on conseille de placer l'écran plus bas que le niveau des yeux. Le port de lentilles de contact est déconseillé.

Concernant la sécheresse buccale on conseille aux patients des visites régulières chez leur dentiste, une bonne hygiène bucco-dentaire, la consommation de chewing-gums sans sucres qui va stimuler la sécrétion salivaire.

La kinésithérapie respiratoire permettra de prendre en charge la toux chronique.

e) Prise en charge psychologique

L'annonce de la maladie est un événement de la vie particulièrement bouleversant sur le plan psychologique pour la personne atteinte et sa famille. Ainsi, une consultation psychologique leur sera proposée. Avec l'adhésion du patient, le soutien psychologique pourra être organisé à des moments clés du parcours de soin et de vie du patient : autour de l'annonce, lors d'une aggravation, passage au fauteuil roulant, ou encore lors d'une décision médicale.

Le bilan neuropsychologique peut s'avérer nécessaire si le patient présente une plainte cognitive (impression de difficultés de mémoire ou de concentration par exemple) ou si l'entourage remarque des difficultés sur le plan professionnel. L'évaluation pourra permettre de mettre en évidence d'éventuels troubles cognitifs afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée aux difficultés du patient. En effet, une rééducation/remédiation cognitive en orthophonie peut être proposée ; des aménagements professionnels peuvent également être envisagés. (13)

V – Discussion

1. Comparaison avec la littérature

Nous avons comparé les résultats obtenus sur notre cohorte de patients positifs avec les résultats de deux études : celle de Szmulewicz et al. de 2011, et celle de Cortese et al. de 2020. Ces résultats sont présentés dans la **Figure 34**.

92% de nos patients présentent une neuropathie, soit 57 sur 62 patients ; contre 100% des patients dans les publications de Cortese et al. et de Szmulewicz. **(Figure 34)**

53% de nos patients présentent une ataxie cérébelleuse, soit 33 patients sur 62 ; contre 73% dans la cohorte de Cortese et al. et 100% dans celle de Szmulewicz. **(Figure 34)**

32% de nos patients présentent une aréflexie vestibulaire, soit 20 patients sur 62 ; contre 55% dans la cohorte de Cortese et al. et 100% dans celle de Szmulewicz. **(Figure 34)**

Ce résultat est à nuancer car l'aréflexie vestibulaire n'est pas systématiquement recherchée en routine.

23% de nos patients positifs présentent la triade complète : ataxie cérébelleuse, neuropathie et aréflexie vestibulaire, soit 14 patients sur 62 ; contre 46% dans la publication de Cortese et al. et 100% dans celle de Szmulewicz. **(Figure 34)**

Dans la cohorte de l'étude de Szmulewicz la totalité des patients présente la triade complète car en 2011 le diagnostic du syndrome CANVAS était seulement symptomatique. Par conséquent, lorsqu'un patient présentait la triade symptomatique le diagnostic était posé. (1)

53% de nos patients présentent une toux chronique ; contre 64% dans la cohorte de Cortese et al. **(Figure 34)**

Les proportions suivantes sont également retrouvées :

34% de nos patients présentent une neuropathie seule, soit 21 patients sur 62 ; contre 15% dans la publication de Cortese et al. **(Figure 34)**

26% de nos patients présentent une neuropathie associée à une ataxie cérébelleuse, soit 16 patients sur 62 ; contre 16% dans la cohorte de Cortese et al. **(Figure 34)**

10% de nos patients présentent une neuropathie associée à une aréflexie vestibulaire, soit 6 patients sur 62 ; contre 6% dans la cohorte de Cortese et al. **(Figure 34)**

5% de nos patients présentent une ataxie cérébelleuse seule, soit 3 patients sur 62 ; alors qu'aucun patient ne présente seulement ce symptôme dans la cohorte de Cortese et al. (**Figure 34**)

Aucun de nos patients ne présente d'aréflexie vestibulaire seule, tout comme dans la cohorte de Cortese et al. (**Figure 34**)

Aucun de nos patients ne présente d'ataxie cérébelleuse associée à une aréflexie vestibulaire, tout comme dans la cohorte de Cortese et al. (**Figure 34**)

Sur un total de 62 patients positifs, les répartitions suivantes sont observées.

89% de cas sporadiques, soit 55 patients ; contre 55% dans la cohorte de Cortese et al. et 85% dans celle de Szmulewicz.

Et par conséquent 11% de cas familiaux, soit 7 patients positifs avec un ou des membre(s) de leur famille testé(s) également ; contre 45% dans la cohorte de Cortese et al. et 15% dans celle de Szmulewicz. (**Figure 34**)

32% d'hommes, soit 20 patients ; contre 45% dans l'étude de Cortese et al. et 48% dans celle de Szmulewicz.

Et par conséquent 68% de femmes, soit 42 patientes ; contre 55% dans l'étude de Cortese et al. et 52% dans celle de Szmulewicz. (**Figure 34**)

	Timone 2022		Publication Cortese 2020		Publication Szmulewicz 2011	
Total Patients	62		100		27	
Cas Sporadiques	55	89%	55	55%	23	85%
Cas Familiaux	7	11%	45	45%	4	15%
Hommes	20	32%	45	45%	13	48%
Femmes	42	68%	55	55%	14	52%
Neuropathie	57	92%	100	100%	27	100%
Aréflexie Vestibulaire	20	32%	55	55%	27	100%
Ataxie Cérébelleuse	33	53%	73	73%	27	100%
Triade Complète	14	23%	46	46%	27	100%
Toux Chronique	33	53%	64	64%		
Neuropathie seule	21	34%	15	15%		
Neuropathie + Ataxie Cérébelleuse	16	26%	16	16%		
Neuropathie + Aréflexie Vestibulaire	6	10%	6	6%		
Ataxie Cérébelleuse seule	3	5%	0	0%		
Aréflexie Vestibulaire seule	0	0%	0	0%		
Ataxie Cérébelleuse + Aréflexie Vestibulaire	0	0%	0	0%		

Figure 34 : Étude comparative avec la littérature

2. Nouvelles expansions

Comme mentionné dans la partie *III - Matériel et Méthode > 1. Orientation diagnostique*, un nouveau motif d'expansion de type (ACAGG)_{exp} localisé sur l'intron 2 du gène *RFC1* a été décrit en juin 2020 par Scriba et al. (**Figure 35**). Ce motif pourrait entraîner le syndrome CANVAS lorsqu'il est présent à l'état homozygote. Il entraîne des signes cliniques qui n'étaient pas décrit jusqu'à présent dans le cadre de CANVAS. Ces signes sont des fasciculations et un taux de créatine kinase sérique élevé. Ce motif a été retrouvé dans deux familles, et plus précisément chez trois individus d'Asie-Pacifique. De plus, une étude a été menée sur une base de données de plus de 26000 individus, qui a montré que ce motif (ACAGG) est d'avantage présent dans des populations non-Européennes. (4)

La publication de Currò et al. de 2021 mentionne qu'un quart des patients présentant une expansion biallélique du gène *RFC1* avait eu un diagnostic différent auparavant. Parmi ces diagnostics on retrouve le syndrome de Gougerot-Sjögren. Plus précisément, un patient sur un total de 43 avait reçu ce diagnostic. (10)

D'après l'étude de Szmulewicz et al. de 2011, bien que des neuronopathies sensibles soient retrouvées dans le cadre de maladies auto-immunes (telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren ou le syndrome de Miller Fisher), avec certains médicaments (cisplatine et pyridoxine), et avec certaines maladies héréditaires (telles que l'ataxie de Friedreich), les patients CANVAS seraient testés négatifs pour ces pathologies. (1)

VI – Conclusion

Le diagnostic moléculaire du syndrome de CANVAS permet l'éviction de l'errance diagnostique, et donc de la multiplication des tests.

Le patient a alors la possibilité de bénéficier d'une prise en charge plus adaptée, ce qui lui apporte un meilleur vécu de sa maladie.

De plus, ce diagnostic nous informe sur le mode de transmission de la pathologie, ce qui permet de réaliser un conseil génétique au patient et à ses apparentés.

Les études sur ce syndrome sont essentielles. En effet, l'existence de motifs d'expansion pathologiques encore inconnus n'est pas exclue.

En sus, une étude est actuellement en cours à La Timone, qui a pour but de déterminer la taille totale de l'allèle C grâce au Next Generation Sequencing (NGS) ; d'identifier de nouveaux motifs potentiels, ainsi que d'éventuelles mutations ponctuelles dans le gène *RFC1*. En effet, une récente étude de Benkirane et al. datant du 27 juillet 2022 a mis en évidence deux patients atteints du syndrome CANVAS présentant l'allèle C à l'état hétérozygote, avec une mutation du gène *RFC1* sur le second allèle. (14)

L'avancée des connaissances sur le syndrome CANVAS ne cesse de progresser et ces nouvelles découvertes nous permettent d'adapter et d'optimiser nos techniques de diagnostic moléculaire, tout en approfondissant notre connaissance de la pathologie.

VII - Table des Figures

Figure 1 : Atrophie cérébelleuse visible par IRM cérébrale d'après Dr Taoufik, Encyclopédie Médicale, 2020.....	17
Figure 2 : Fiche de renseignements cliniques CANVAS.....	19
Figure 3 : Représentation schématique des différents motifs d'expansion retrouvés dans l'intron 2 du gène RFC1 d'après Cortese et al., 2019.....	20
Figure 4 : Estimation des fréquences auxquelles chaque motif est retrouvé (cohorte de 304 individus sains) d'après Cortese et al., 2019.....	20
Figure 5 : Tailles moyennes des motifs A _{exp} , B, et C d'après Cortese et al., 2019.....	21
Figure 6 : Description de la stratégie de diagnostic moléculaire.....	22
Figure 7 : Deux gels de Short-Range PCR, avec témoin négatif.....	22
Figure 8 : Gel de Short-Range PCR avec témoin positif.....	23
Figure 9 : Composition de la cohorte de patients étudiés.....	23
Figure 10 : Représentation schématique de la cohorte étudiée.....	24
Figure 11 : Rendement diagnostique.....	24
Figure 12 : Représentation schématique de la triade phénotypique chez les 62 patients positifs.....	26
Figure 13 : Proportions observées sur notre cohorte de 62 cas index positifs.....	27
Figure 14 : Représentation schématique de la triade phénotypique chez les 154 patients négatifs.....	28
Figure 15 : Arbre généalogique de la famille A.....	30
Figure 16 : Résultats de Short-Range PCR de la famille A.....	31
Figure 17 : Résultats de Repeated-Primed PCR de la famille A.....	32
Figure 18 : Arbre généalogique de la famille B.....	33
Figure 19 : Résultats de Short-Range PCR de la famille B.....	34
Figure 20 : Résultats de Repeated-Primed PCR de la famille B.....	34
Figure 21 : Arbre généalogique de la famille B.....	35
Figure 22 : Résultats de Short-Range PCR de la famille C.....	36
Figure 23 : Résultats de Repeated-Primed PCR de la famille C.....	36
Figure 24 : Arbre généalogique de la famille C.....	37
Figure 25 : Résultats de RP-PCR de la famille D.....	38
Figure 26 : Arbre généalogique de la famille E.....	39
Figure 27 : Résultats de SR-PCR de la famille E.....	39

Figure 28 : Résultats de RP-PCR de la famille E.....	40
Figure 29 : Arbre généalogique de la famille F	41
Figure 30 : Résultats de RP-PCR de la famille F	41
Figure 31 : Arbre généalogique de la famille G.....	42
Figure 32 : Résultats de SR-PCR de la famille G	43
Figure 33 : Résultats de RP-PCR de la famille G	43
Figure 34 : Étude comparative avec la littérature.....	48
Figure 35 : Représentation du motif d'expansion (AGGAC) _{exp} retrouvé dans l'intron 2 du gène RFC1 d'après Scriba et al., 2020.....	49

VIII – Références

1. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1233(1):139-47.
2. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet.* avr 2019;51(4):649-58.
3. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière. Ataxies : Causes, mécanismes, symptômes et traitements [Internet]. Institut du Cerveau. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/ataxie/>
4. Scriba CK, Beecroft SJ, Clayton JS, Cortese A, Sullivan R, Yau WY, et al. A novel RFC1 repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. *Brain J Neurol.* 1 oct 2020;143(10):2904-10.
5. Montaut S, Diedhiou N, Fahrner P, Marelli C, Lhermitte B, Robelin L, et al. Biallelic RFC1-expansion in a French multicentric sporadic ataxia cohort. *J Neurol.* 1 sept 2021;268(9):3337-43.
6. Thieme A, Depienne C, Timmann D. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): from clinical diagnosis towards genetic testing. *Med Genet.* 1 déc 2021;33(4):301-10.
7. Cortese A, Tozza S, Yau WY, Rossi S, Beecroft SJ, Jaunmuktane Z, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain.* 1 févr 2020;143(2):480-90.
8. Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Storey E. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract.* 1 févr 2016;6(1):61-8.
9. Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564656/>
10. Currò R, Salvalaggio A, Tozza S, Gemelli C, Dominik N, Galassi Deforie V, et al. RFC1 expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain J Neurol.* 22 juin 2021;144(5):1542-50.

11. Dupré M, Hermann R, Froment Tilikete C. Update on Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Bilateral Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). *Cerebellum Lond Engl*. oct 2021;20(5):687-700.
12. Gougerot-Sjögren (syndrome de) | SNFMI [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de>
13. Centre de Référence Neurogénétique. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Ataxie. HAS; 2021.
14. Benkirane M, Da Cunha D, Marelli C, Larrieu L, Renaud M, Varilh J, et al. RFC1 nonsense and frameshift variants cause CANVAS: clues for an unsolved pathophysiology. *Brain*. 27 juill 2022;awac280.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.