



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

*Dystrophie rétinienne dans le cadre d'une Ataxie
cérébelleuse de type 7*

Présenté par :

Soutenu le : 11/07/2023

EL AYADI Abir

GHRIS Yamonda

Devant le jury :

Nom

Grade/Lieu

Qualité

Mr MOHAMED SAID R

MCA /USDB1

Président

Mr BENYAHIA N

MAA/USDB1

Examineur

Mme GUESSAIBIA N

MCA/USDB1

Promotrice

Mme LAISSAOUI A

MAA/USDB1

Co-promotrice

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

Remerciements

*Louange à **DIEU** le tout puissant qui nous a donné la force, la patience et la volonté pour succéder dans ce parcours d'étude et d'achever ce travail et nous lui rendons grâce.*

*En tout premier lieu, nous tenons à remercier notre promotrice madame **GUESSAIBIA NADIA** maître de conférence A à l'université **SAAD DAHLEB Blida 1** pour l'orientation, pour la patience et son aide précieuse qui a constitué un apport considérable, et notre co-promotrice madame*

***LAISSAOUI AMINA** médecin spécialiste en ophtalmologie à l'hôpital **Frantz Fanon (CHU Blida)** dans le service d'ophtalmologie, sans lesquelles ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port.*

Qu'elles trouvent ici le témoignage de notre profond respect et notre éternelle gratitude.

*Nos sincères remerciements vont aussi à Monsieur **BENMAHDJOUR** professeur dans son de neurologie de l'hôpital **Frantz Fanon (CHU Blida)**, pour nous avoir acceptées au sein de son service pour réaliser notre projet de fin d'études, et à tout le personnel du service pour leur orientation et leur patience.*

*Nous tenons à remercier également les membres de jury Notre chef d'option Monsieur **MOHAMED SAID RAMDANE** maitre de conférence A à l'université **SAAD DAHLEB Blida 1**, qui a accepté de présider notre jury.*

*Et Monsieur **BENYAHIA NOUREDDINE** maitre-assistant A à l'université **SAAD DAHLEB Blida 1**, qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

Enfin nous tenons à témoigner nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce travail.

Dédicaces

Dédicace

Je dédie ce travail à mon père, ma mère et mon frère.

Abir

Dédicace

Louange à Dieu le tout puissant de m'avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de suivre le chemin de science et de la connaissance, aussi le courage et la volonté.

Je dédie ce modeste travail, à mon mari et mes chers parents pour leur soutien, leur patience leur encouragements durant mon parcours scolaire.

*À mes sœurs et mes frères et ma chère grande mère, à ma meilleure amie **Zineb** qui m'a toujours encouragé.*

*Sans oublier ma binôme **Abir** pour ses efforts tout au long de ce projet.*

Yamonda

Liste des tableaux

Liste des tableaux :

Tableau I.	Caractérisation moléculaire des ataxies autosomiques récessives.	3
Tableau II.	Localisation chromosomique et gènes impliqués dans les ataxies spinocérébelleuses autosomiques dominantes.	4
Tableau III.	Classification de Harding modifiée des ACAD.	8
Tableau IV.	Certaines caractéristiques du SCA7 de l'adolescent ou de l'adulte.	11

Liste des figures

Liste des figures :

Figure 1.	Les principales divisions du système nerveux.	2 6
Figure 2.	Diagramme de l'œil et de la rétine.	
Figure 3.	Régions cérébrales affectées dans les troubles polyglutamines (polyQ).	7
Figure 4.	Prévalence relative des sous types de SCA parmi les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes.	9
Figure 5.	Caractéristiques de la rétinopathie humaine SCA7.	10
Figure 6.	Gènes polyQ SCAs avec localisation chromosomique.	12
Figure 7.	Structure modulaire de la protéine ATXN7 humaine.	13
Figure 8.	Composition structurale de l'ATXN7 et interactions fonctionnelles avec les composants du SAGA.	14
Figure 9.	Examen de fond d'œil à l'aide d'OCT.	17
Figure 10.	Examen de l'ERG.	17
Figure 11.	Examen de PEV.	18
Figure 12.	Le pourcentage obtenu des ACAD et ACAR	20
Figure 13.	Le pourcentage de SCA7 dans l'échantillon d'ACAD	21
Figure 14.	Pourcentage de SCA7 dans tout l'échantillon (ACAR/ACAD)	22
Figure 15.	L'arbre généalogique du cas clinique 1	22
Figure 16.	Fond d'œil du cas clinique 1	23
Figure 17.	Résultats de l'ERG et du PEV	23
Figure 18.	L'arbre généalogique du cas clinique 2	23
Figure 19.	Fond d'œil du 1 ^{er} frère, III 1, (2008) atteint de SCA7	23
Figure 20.	Fond d'œil du 2 ^{ème} frère, III 2, (2012) atteint de SCA7.	
Figure 21.	Présence d'inclusions intranucléaires dans l'olive inférieur (x 250) d'un patient SCA 7 porteur de 85 répétitions de CAG.	

Liste des abréviations

Liste des abréviations :

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ACAD : Ataxie Cérébelleuse Autosomique Dominante

ACAR : Ataxie Cérébelleuse Autosomique Récessive

ASO : Oligonucléotides Anti Sens

BAV: Baisse d'Acuité Visuelle

CRC-SCA : the Clinical Research Consortium for the Study of Cerebellar Ataxia

ERG : Eléctrorétinogramme

EUROSCA : European integrated project on Spino-Cerebellar Ataxias

FO : Fond d'Oeil

NES : Séquence d'Export Nucléaire

NLS : Signal de Localisation Nucléaire

OCT : Tomographie en Cohérence Optique

PCR : Réaction de Polymérisation

en Chaîne

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

PolyQ : Polyglutamine

SCA : Ataxie Spino-Cérébelleuse

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SAGA : Spt-Ada-Gcn5 Acetyltransférase

STAGA : Spt3-TAF(II)31-GCN5L acétylase

TAF : TBP-Associated Factors

TBP : TATA-Binding Protein

TFTC : TAFII-containing

Complex

ZnF : Zinc Finger

Résumé

Résumé :

Les ataxies spinocérébelleuses (ASC) sont des troubles neurodégénératifs progressifs héréditaires autosomiques dominants, parmi lesquelles la SCA 7 présente des signes oculaires; c'est une maladie autosomique dominante causée par l'expansion de la polyglutamine dans une protéine appelée Ataxine 7, caractérisée par l'association d'une ataxie cérébelleuse et une dystrophie maculaire progressive qui mène finalement à la cécité. L'étude présentée a été réalisée à l'hôpital Frantz Fanon dans les services d'ophtalmologie et de neurologie. L'objectif de ce travail a été de réaliser une étude sur les familles de 3 patients atteints d'une ataxie spino-cérébelleuse et une dystrophie rétinienne en menant une enquête génétique, une analyse des arbres généalogiques et des modes de transmission. L'étude statistique a été faite sur 32 cas atteints d'ataxie cérébelleuse ; on a dénombré : 21 cas d'ACAR (65,63%), 11 cas d'ACAD (34,37%), dont 3 cas atteints de SCA7. En ce qui concerne l'âge d'apparition de la maladie au sein de la famille dans cette étude, on a observé au niveau de la génération II, une apparition à l'âge adulte. Par contre, une génération plus tard, on a observé une apparition de la pathologie à un âge assez précoce (7 ans et 11 ans). Donc l'anticipation dans cette maladie à répétition de nucléotides peut être si spectaculaire qu'au sein d'une famille, un enfant présentant un début infantile ou précoce peut être diagnostiqué avec ce que l'on pense être une maladie neurodégénérative non apparentée des années avant qu'un parent ou un grands-parents présentant une expansion de répétition CAG ne devienne symptomatique. Enfin l'expansion d'une répétition CAG, codant pour une polyglutamine de la protéine ataxine 7, a été impliquée dans cette maladie; l'absence de cette protéine conduit à la perte des photorécepteurs. Il existe une forte corrélation négative entre le nombre des triplets CAG et l'âge de début, la maladie débutant plus précocement tandis que le nombre de répétition CAG est grand.

Mots clés : Ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7), dystrophie rétinienne, anticipation, répétition CAG.

Abstract :

Spinocerebellar ataxias (SCA) are autosomal dominant progressive neurodegenerative disorders. Among the autosomal dominant SCAs is SCA 7, which presents with ocular signs. This is an autosomal dominant disease caused by the expansion of polyglutamine in a protein called Ataxin 7, characterized by the combination of cerebellar ataxia and progressive macular dystrophy, which ultimately leads to blindness. In addition to atrophy of the spinocerebellar pathways, pyramidal pathways, motor nuclei, brainstem and spinal cord, SCA7 causes atrophy of the photoreceptors, cones initially and rods later. In several studies, SCA7 represented 2% of all SCAs, making it a very rare autosomal dominant

The aim of this final year project is to carry out a family study on 3 patients suffering from spino-cerebellar ataxia and retinal dystrophy with a genetic survey, family trees and modes of transmission, at Frantz Fanon Hospital in the ophthalmology and neurology departments. The statistical study was based on 32 (100%) cases of cerebellar ataxia, with 21 (65.63%) cases of ACAR and 11 (34.37%) cases of ACAD (including 3 with SCA7). With regard to the age of onset of the disease within the family in this study, we observed at the level of generation II, i.e. that concerning the mother II 5 and her siblings, an onset in adulthood. On the other hand, one generation later, in children III 1 and III 2, we observe an appearance of the pathology at a fairly early age (7 years and 11 years). So the anticipation in this nucleotide repeat disease can be so dramatic that within a family, a child with an infantile or early onset can be diagnosed with what is thought to be an unrelated neurodegenerative disease years before a parent or grandparent with a CAG repeat expansion becomes symptomatic. In families with a pathogenic expansion of the CAG repeat, the size of the repeat tends to increase with transmission to successive generations. This explains, at a genetic level, the marked anticipation observed in families with SCA7 and retinal dystrophy.

In the end the expansion of a CAG repeat, coding for a polyglutamine of the Ataxin 7 protein, has been implicated in this disease, the absence of this protein leads to the loss of photoreceptors. There is a strong negative correlation between the number of CAG triplets and the age of onset, with the disease starting earlier the greater the number of CAG repeats.

Key words : Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7), retinal dystrophy, anticipation, CAG repeat.

ملخص :

ترنح المخيخي الشوكي (SCAs) عبارة عن اضطرابات تنكس عصبي تقدمية وراثية سائدة. من بين الأمراض الصبغية الجسدية السائدة، هناك مرض SCA 7 الذي يظهر علامات بصرية، وهو مرض متعلق بالصبغي الجسدي السائد ناجم عن توسع البوليجلوتامين (CAG) في بروتين يسمى أتاكسين 7، ويتميز بترابط ترنح المخيخ والحثل البقعي التدريجي الذي يؤدي في النهاية إلى العمى. بالإضافة إلى ضمور المسار المخيخي الشوكي، والمسار الهرمي، والنواة الحركية، وجذع الدماغ والحبل الشوكي، وضمور المستقبلات الضوئية، والمخاريط في البداية، والقضبان لاحقاً. في العديد من الدراسات، يمثل SCA7 2% من جميع حالات SCA، وبالتالي فهو مرض وراثي نادر جداً.

الهدف من مشروع نهاية الدراسة هذا هو إجراء دراسة عائلية على 3 مرضى يعانون من الرنح المخيخي الشوكي وضمور الشبكية مع إجراء تحقيق وراثي و دراسة أشجار العائلة وطرق انتقال العدوى، في مستشفى فرانس فانون في مصلحة طب العيون و مصلحة طب الأعصاب. تعتمد الدراسة الإحصائية على 32 (100%) حالة متأثرة بالرنح المخيخي، هناك 21 (65.63%) حالة من ACAR و 11 (34.37%) حالة من ACAD (بما في ذلك 3 حالات مصابة بال SCA7). وفيما يتعلق بعمر ظهور المرض داخل الأسرة في هذه الدراسة، نلاحظ على مستوى الجيل II، أي بالنسبة للأم II5 وإخوتها ظهور المرض كان في سن البلوغ. من ناحية أخرى عند الأطفال III 1 و III 2، نلاحظ ظهور المرض في سن مبكرة (7 سنوات و 11 سنة). لذا داخل الأسرة يمكن تشخيص طفل مصاب مبكراً، لكن يُعتقد أنه مصاب بمرض تنكس عصبي غير ذي صلة ب SCA7 وذلك قبل سنوات من ظهور الأعراض على أحد الوالدين أو الجددين المصابين بتوسع CAG المتكرر. في العائلات التي لديها توسع ممرض لتكرار CAG، يميل حجم التكرار إلى التوسع مع انتقاله إلى الأجيال المتعاقبة. وهذا ما يفسر على المستوى الجيني في الأسر المتضررة من SCA7 وضمور الشبكية.

وأخيراً فإن توسع تكرار CAG الذي يشفر بوليجلوتامين من بروتين أتاكسين 7 متورط في هذا المرض لأن غياب هذا البروتين يؤدي إلى فقدان المستقبلات الضوئية أي هناك علاقة سلبية قوية بين عدد تكرار CAG الثلاثية وعمر ظهور المرض، حيث يبدأ المرض في وقت أبكر كلما زاد عدد تكرارات CAG.

الكلمات المفتاحية: ترنح المخيخ الشوكي من النوع 7 (SCA7)، ضمور الشبكية، الترقب، التكرار النكليوتيدي CAG.

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

**Liste des
tableaux**

**Liste des
figures**

**Liste des
abréviations**

Abstract

ملخص

Introduction..... 1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- 1. Définition du système nerveux..... 2
- 2. Définition des ataxies cérébelleuses 2
 - 2.1 Classification des ataxies cérébelleuses 3
 - 2.1.1 Ataxies Cérébelleuses Autosomiques Récessives (ACAR).....3
 - 2.1.2 Ataxies Cérébelleuses Autosomiques Dominantes (ACAD).....4
- 3. Dystrophie rétinienne dans le cadre d’une ataxie cérébelleuse de type 7 6
 - 3.1 Définition et constitution anatomique de l’œil..... 6
 - 3.2 Ataxie Spino-Cérébelleuse de type 7 (SCA7)..... 7
 - 3.3 Epidémiologie.....8
 - 3.4 Description clinique 10
 - 3.5 Facteurs de risque 11
 - 3.6 Gène majeur de la prédisposition de l’Ataxie Spino-Cérébelleuse de type 7 (SCA7) 12
 - 3.6.1 Gène de l’ataxine 7..... 13
 - 3.6.2 Protéine ATXN7 14
 - 3.7 Traitements et thérapies 15
 - 3.7.1 Traitement classique..... 15
 - 3.7.2 Thérapies à l’étude 15

Chapitre II : Matériel et méthodes

- 1. Matériel..... 16
 - 1.1 Matériel biologique..... 16
 - 1.2 Matériel non biologique 16
- 2. Méthodes..... 16
 - 2.1 OCT (Tomographie à Cohérence Optique)..... 16
 - 2.2 ERG (Electrorétinogramme) 17
 - 2.3 PEV (Potentiels Evoqués Visuels).....18
- 3. Etude rétrospective de dossiers 18

Chapitre III : Résultats et discussion

- 1. L’étude statistique 19
 - 1.2 La prévalence.....20

2. Cas cliniques observés	20
2.1 Cas clinique 1	20
2.2 Cas clinique 2	22
3. Corrélations génotype-phénotype.....	25
4. Estimation de la corrélation entre le nombre de répétitions de CAG et l'âge d'apparition de la maladie...	25
Conclusion	27

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

Introduction

L'ataxie cérébelleuse progressive SCA7 se manifeste par une incapacité à coordonner l'équilibre, la marche et d'élocution. Les déficits neurologiques supplémentaires comprennent des saccades lentes, une ophtalmoplégie, une dysphagie, ainsi que des signes pyramidaux (David et al., 1998 ; Giunti et al., 1999). Des niveaux variables d'atrophie cérébelleuse et pontine sont observés par imagerie et par résonance magnétique (David et al., 1998 ; Bang et al., 2004 ; Michalik et al., 2004 ; Alcauter et al., 2011 ; Horton et al., 2013).

Sur le plan neuropathologique, la perte neuronale est importante dans le cervelet , dans le système nerveux central , le thalamus, les noyaux des ganglions de la base, les noyaux de l'olive inférieure et le tronc cérébral , ce qui est associé à l'atrophie des voies spinocérébelleuses et pyramidales et à des modifications plus légères du système nerveux centrale, et des changements plus légers sont présents dans la couche des cellules **granuleuses** (Michalik et al., 2004 ;Rub et al., 2005 ; Horton et al., 2013). L'atrophie ou la perte de myéline est observée dans la substance blanche du cervelet et dans les zones associées extra-cérébelleuses (Martin et al., 1999 ; Rub et al., 2013).

Sur le plan génétique, l'Ataxie Spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7) est l'une des nombreuses maladies neurodégénératives autosomiques dominantes causées par une expansion génomique d'une série de répétitions trinuécléotidiques CAG. Si l'expansion CAG se trouve dans un exon codant pour les protéines, c'est le cas dans la maladie SCA7, cela entraîne une répétition dans l'exon et une répétition de l'acide aminé glutamine dans la protéine résultante, ce qui fait que ces maladies sont appelées « maladies de l'ADN » ou maladies polyglutaminiques ou polyQ. D'autres polyQ comprennent la maladie de Huntington (HD) et les ataxies spinocérébelleuses 1, 2,3, 6 et 17 (Lieberman et al., 2019).

Le nombre de répétitions CAG dans le gène ATXN7 détermine à la fois la gravité de SCA7 et l'âge auquel les premiers symptômes apparaissent pour la première fois (Trang et al., 2015). Les symptômes commencent à l'âge adulte si la personne a 36-50 CAG, et dans l'enfance avec 52-170 CAG, et sont présents à la naissance si le patient a plus de 170 CAG (David et al., 1997 ; Bah et al., 2020).

SCA 7 C'est une maladie invalidante et irréversible, Il n'existe aucun traitement pour réduire et éliminer cette maladie. C'est pourquoi de nombreuses études scientifiques sont menées à travers le monde pour trouver des solutions à cette maladie génétique.

Les objectifs de notre travail sont :

-Faire une étude rétrospective de dossiers concernant 32 patients atteints d'ataxie spino-cérébelleuse de tous types, à partir desquels nous nous proposons d'estimer la prévalence de SCA7.

-Réaliser une enquête génétique avec une étude généalogique, à partir de cas cliniques dans le but de sortir le mode de transmission de SCA7, et l'estimation de l'anticipation de la pathologie d'une génération à l'autre au sein de deux familles suivies au niveau des services d'ophtalmologie et de neurologie du CHU Frantz Fanon Blida.

CHAPITRE I :
Synthèse
bibliographique

1. Définition du système nerveux :

Le système nerveux (*Systema nervosum*) assure les relations de l'organisme à son environnement et la coordination fonctionnelle de tous les autres organes. Pour cela, il perçoit tous les changements de l'environnement externe ou interne et y réagit par des réactions appropriées (**Barone et Bortolami, 2004**). (**Figure 1**)

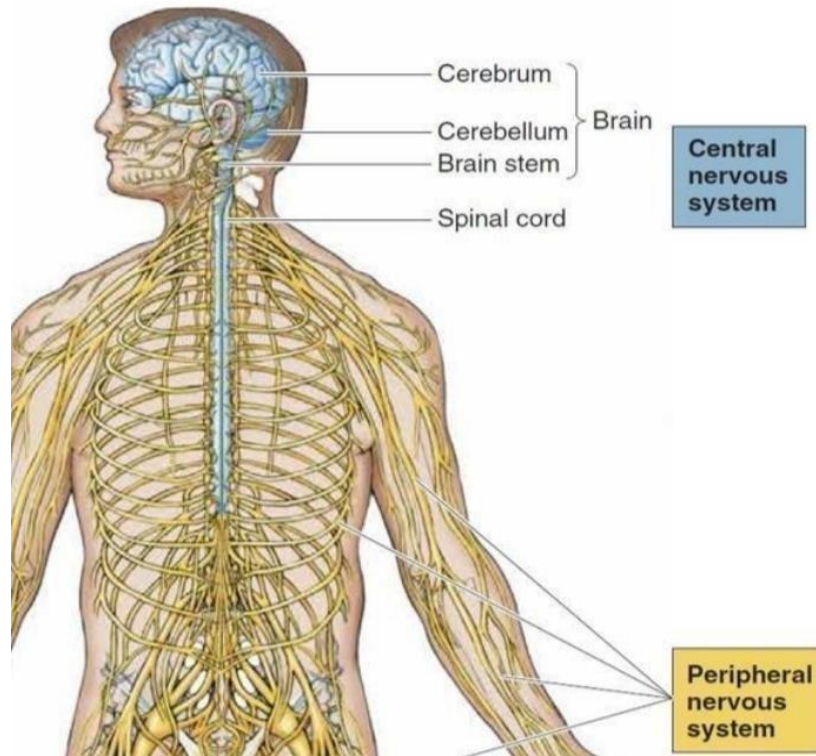


Figure 1 : Les principales divisions du système nerveux (**Bear et al., 1996**)

Le système nerveux est composé, sur le plan anatomique, de deux parties :

- Le système nerveux central (SNC) formé par l'encéphale (le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et la moelle spinale.
- Le système nerveux périphérique (SNP) formé de nerfs constituant les voies de communication entre le SNC et l'ensemble de l'organisme (les nerfs crâniens et les nerfs spinaux) (**Purves et al., 2019**).

2. Définition des ataxies cérébelleuses :

L'ataxie est dérivée du mot grec signifiant « désordonné ». Il s'est avéré que c'était un terme générique appliqué à de nombreuses conditions médicales différentes telles que le rythme cardiaque, la démarche et le mouvement. Aujourd'hui le terme « ataxie » est utilisé plus précisément pour décrire l'incoordination motrice consécutive à une atteinte des systèmes sensoriel ou cérébelleux (**Bastian, 1997**).

L'ataxie cérébelleuse peut entraîner d'importantes difficultés au niveau des membres supérieurs et inférieurs, du contrôle oculomoteur, de l'équilibre et de la marche (**Lopes-Bastida et al., 2008**).

Les ataxies spinocérébelleuses (SCA) sont un groupe de troubles neurologiques rares, évolutifs, cliniquement et génétiquement très hétérogènes (caractère récessif ou caractère dominant), caractérisés par des syndromes cérébelleux et pyramidaux associés, et pouvant s'accompagner d'une atteinte du système nerveux périphérique (SNP) (**Thauvin Robinet et al., 2013**).

2.1 Classification des ataxies cérébelleuses :

2.1.1 Ataxies Cérébelleuses Autosomiques Récessives (ACAR) :

Les ataxies autosomiques récessives représentent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives rares pour lesquelles la classification clinique originale de Harding a été progressivement remplacée par la classification génétique (**Tableau I**) (**Harding, 1993**).

Tableau I : Caractérisation moléculaire des ataxies autosomiques récessives
(Fogel et Perlman, 2007)

	Gene/Protein	Gene	Locus	Protein function
Friedreich's ataxia-like				
Friedreich's ataxia	Frataxin	FRDA	9q13	Mitochondrial iron metabolism
Ataxia with vitamin E deficiency	α -tocopherol transfer protein	TTPA	8q13.1-13.3	Vitamin E homeostasis
Abetalipoproteinaemia	Microsomal triglyceride transfer protein	MTP	4q22-24	Lipoprotein metabolism
Refsum's disease	Phytanoyl-CoA hydroxylase	PHYH	10pter-11.2	Fatty-acid oxidation
	Peroxin 7	PEX7	6q21-22.2	Peroxisomal protein importation
Friedreich's ataxia-like with cerebellar atrophy				
Late-onset Tay-Sachs disease	β -hexosaminidase A	HEXA	15q23-24	Glycosphingolipid metabolism
Cerebrotendinous xanthomatosis	Sterol 27-hydroxylase	CYP27	2q33-ter	Bile-acid synthesis
DNA polymerase γ disorders (mitochondrial recessive ataxia syndrome)	DNA polymerase γ	POLG	15q22-26	Mitochondrial DNA repair and replication
Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	14q31-32	DNA repair
Early-onset ataxia with cerebellar atrophy				
Ataxia telangiectasia	Ataxia telangiectasia-mutated	ATM	11q22-23	DNA damage response
Ataxia telangiectasia-like disorder	Meiotic recombination 11	MRE11	11q21	DNA damage response
Ataxia with oculomotor apraxia, type 1	Aprataxin	APTX	9p13	DNA repair, possibly RNA processing
Ataxia with oculomotor apraxia, type 2	Senataxin	SETX	9q34	Possibly DNA repair, DNA transcription, or RNA processing
Autosomal recessive ataxia of Charlevoix-Saguenay	Sacsin	SACS	13q11	Possibly protein folding
Infantile-onset spinocerebellar ataxia	Twinkle, twinkly	C10orf2	10q24	DNA replication
Cayman ataxia	Caytaxin	ATCAY	19p13.3	Possibly neurotransmitter metabolism
Marinesco-Sjögren's syndrome	BIP-associated protein	SIL1	5q31	Possibly protein folding

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR) regroupent des maladies héréditaires neurodégénératives à la fois rares, complexes et hétérogènes (**Fogel et Perlman, 2007**). Elles se caractérisent par la dégénérescence ou le développement anormal du cervelet et de la moelle épinière, Ces ataxies sont dues à des mutations de gènes spécifiques, dont certains ont été identifiés, tels que le gène de la frataxine dans l'ataxie de Friedreich (**Anheim, 2010**).

2.1.2 Ataxies Cérébelleuses Autosomiques Dominantes (ACAD) :

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD) (**Tableau II**) sont un groupe de troubles neurologiques progressifs cliniquement et génétiquement hétérogènes caractérisés par une dégénérescence du cervelet, du tronc cérébral, des régions basales, de cortex cérébral, de la moelle épinière et du système nerveux périphérique (**Stevanin et al., 2002**).

Tableau II : Localisation chromosomique et gènes impliqués dans les ataxies spinocérébelleuses autosomiques dominantes (**Charles, 2014**)

Type de SCA	Localisation génomique	Gène/Locus	Protéine	Fonction du gène	Mutation
SCA1	6p22.3	<i>ATXN1</i>	Ataxin 1	Régulation de la transcription	Répétition de CAG
SCA2	12q24.13	<i>ATXN2</i>	Ataxin 2		Répétition de CAG
SCA3	14q32.12	<i>ATXN3</i>	Ataxin 3	De-ubiquitination, régulation de la transcription	Répétition de CAG
SCA4	16q24-qter	<i>SCA4</i>	-	-	-
SCA5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	Beta-III spectrin	Squelette membrane neuronale	Mutation ponctuelle
SCA6	19p13.13	<i>CACNA1A</i>	CACNA1A	Ca ²⁺ + signalisation/ homéostasie	Répétition de CAG
SCA7	3p14.1	<i>ATXN7</i>	Ataxin 7	Régulation de la transcription	Répétition de CAG
SCA8	13q21	<i>KLHL1AS</i>	Kelch-like 1		Répétition de CTG 3'UTR
SCA9	-	-	-	-	-
SCA10	22q13.31	<i>ATXN10</i>	Ataxin 10	Neuritogénèse	Répétition d'un ATTCT
SCA11	15q14-q21.3	<i>TBK2</i>	Tau tubulin kinase-2	Tau phosphorylation	Mutation ponctuelle
SCA12	5q32	<i>PPP2R2B</i>	PPP2R2B	Régulation de l'activité PP2 5'-UTR (CAG) ⁿ , régulation de la transcription	Répétition de CAG 5'UTR
SCA13	19q13.33	<i>KCNC3</i>	KCNC3	K ⁺ + signalisation	Mutation ponctuelle
SCA14	19q13.42	<i>PRKCG</i>	PRKCG	Phosphorylation	Mutation ponctuelle
SCA15,16	3p24.2-pter	<i>ITPR1</i>	ITPR1	Délétion hétérozygote 200-340 kb; Mutation ponctuelle	
SCA17	6p27	<i>TBP</i>	TBP	Complexe transcriptionnel (TFIID)	Répétition de CAG

SCA18	7q31-q32	-	-	-	-
SCA19, 22	1p21-q21	-	-	-	-
SCA20	11q12.2-11q12.3	<i>SCA20</i>	-	-	260-kb duplication
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	-	-
SCA23	20p13-p12.1	-	-	-	-
SCA25	2p21-q15	-	-	-	-
SCA26	19q13.3	-	-	-	-
SCA27	13q34	<i>FGF14</i>	FGF14	Transduction du signal, le règlement des canaux de navigation, l'excitabilité des cellules de Purkinje	Mutation ponctuelle
SCA28	18p11.22-q11.2	<i>AFG3L2</i>	AFG3 ATPase family	ATPase	Mutation ponctuelle
SCA30	4q34.3-q35.1	-	-	-	-
DRPLA	12p13.31	<i>ATN1</i>	Atrophin 1	Co-répresseur récepteur nucléaire	Répétition de CAG
SCA31	16q22.1	<i>SCA31</i>	-	-	Insertion (TGGAA) _n
SCA34	6q13-q16.1	-	SCA34	-	-

Harding a proposé trois catégories d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante (ACAD) : types I, II et III. L'ACAD de type I comprend des syndromes tels que SCA1-SCA4, SCA8, SCA10, SCA12-SCA23, SCA25, SCA27, SCA28 et DRPLA. L'ACAD de type II comprend les syndromes associés à la maculopathie pigmentaire (pathologie oculaire) incluant SCA7. L'ACAD de type III comprend les syndromes cérébelleux purs, qui inclus SCA5, SCA6, SCA11, SCA26, SCA29, SCA30 et SCA31 (**Harding, 1982**).

Il existe 43 types de SCAs Connus à nos jours et plus de 60 gènes mise en évidence selon la nouvelle classification (**Charles, 2014**).

3. Dystrophie rétinienne dans le cadre d'une ataxie cérébelleuse de type 7 :

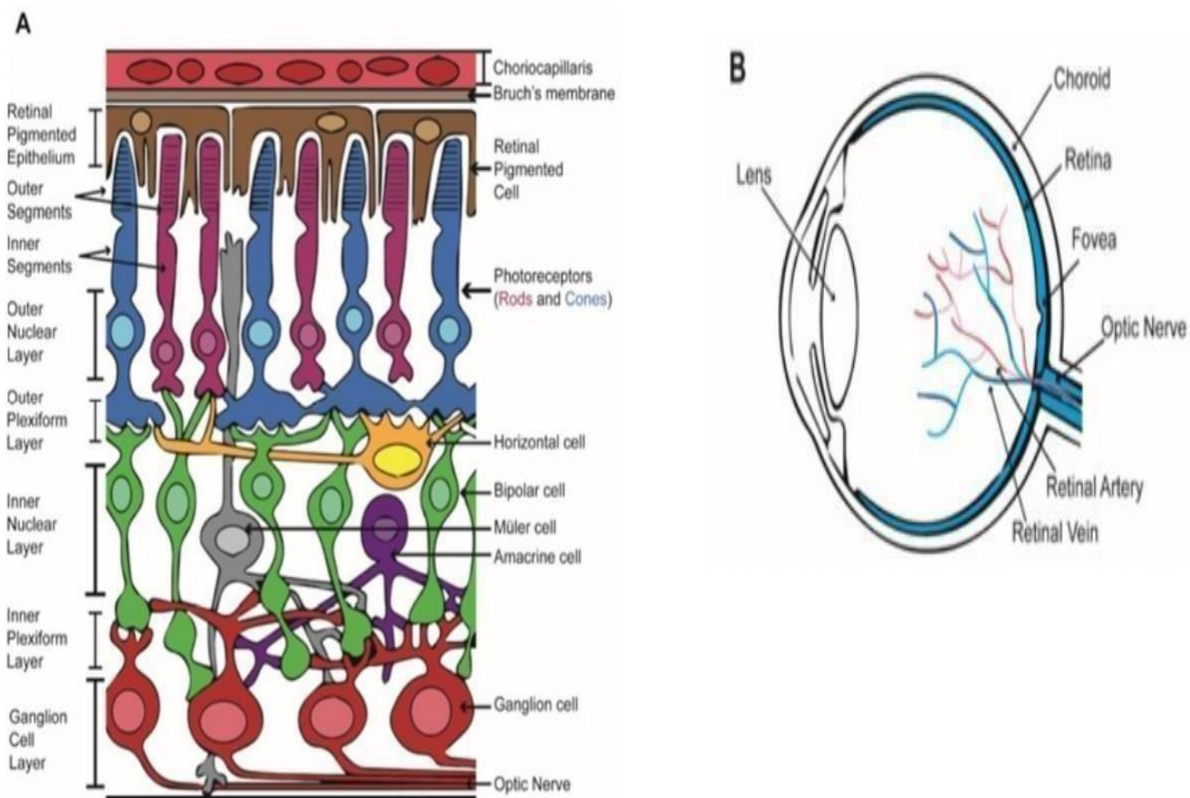
3.1 Définition et constitution anatomique de l'œil :

L'œil est un organe anatomiquement et physiologiquement unique car il contient plusieurs structures très différentes avec des fonctions physiologiques spécifiques (**Stjernschantz et Astin, 1993**). L'œil ou globe oculaire est l'organe de la vision, il est de faible volume (6.5 cm³), pèse 7 grammes, et a la forme d'une sphère d'environ 24 mm de diamètre, Complétée vers l'avant par une autre demi-sphère de 8 mm de rayon, la cornée. (**Lekhal et Ellefsen, 2001**).

Le bulbe de l'œil se compose d'une paroi et d'un contenu (**Figure 2**), la paroi est constituée par trois membranes concentriques qui sont :

Une tunique externe (tunique fibreuse) comprenant la sclère et la cornée, une tunique moyenne (tunique vasculaire) comprenant l'iris, des corps ciliaires et la choroïde, une tunique interne correspondant au tissu nerveux, la rétine (**Rouvière et al., 2002**).

Ces différentes tuniques enferment trois milieux transparents auquel on donne souvent le nom de « contenu de l'œil » : l'humeur aqueuse, le cristallin et l'humeur vitrée (ou corps vitrée) (**Yamada, 1969**).



(A) Structure cellulaire de la rétine humaine.

(B) Anatomie de l'œil humain

Figure 2 : Diagramme de l'œil et de la rétine. (**Thoreson, 2008**)

3.2 Ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7) :

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 7 appartient également au groupe des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD), qui sont des maladies neurodégénératives hétérogènes d'apparition tardive (**Figure 3**).

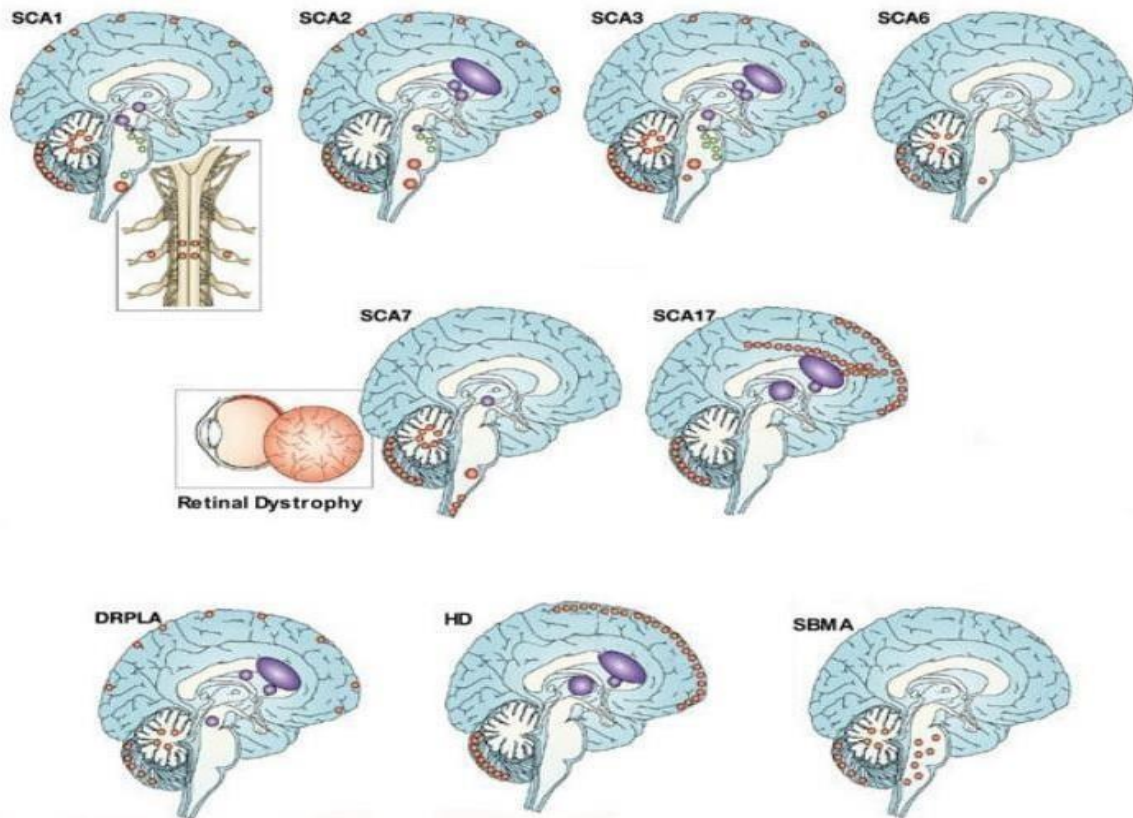


Figure 3 : Régions cérébrales affectées dans les troubles polyglutamines (polyQ)
(Taroni et Didonato, 2004)

Ce groupe a été décrit dans de nombreuses familles du monde entier. En 1982, un système de classification a été proposé pour la première fois et en 1993, ce système a été affiné et regroupé en trois catégories principales basées sur la présentation clinique. Cette classification est toujours utilisée dans la pratique clinique (Harding, 1982, 1993) caractérisées par une ataxie progressive mais aussi souvent associée à un large éventail de signes neurologiques ou autres signes cliniques (Tableau III). Actuellement, les ACAD sont classées dans différents sous- types génétiques, connus sous le nom de SCA. Il convient de noter que l'ataxie spino- cérébelleuse de type 7 (SCA7) est le seul type d'ACAD de type 2, qui se caractérise par des troubles neurologiques. ACAD de type 2, qui se caractérise par une ataxie cérébelleuse progressive et une dégénérescence rétinienne (**Duenas *et al.*, 2006**).

Tableau III : Classification de Harding modifiée des ACAD (Duenas *et al.*, 2006).

Type d'ADACA	ADCA I	ADCAII	ADCAIII
Présentation clinique	Syndrome cérébelleux avec ophtalmologies/signes pyramidaux/extrapyrâmidiaux troubles cognitifs / neuropathie périphérique	Syndrome cérébelleux pigmentaire rétinopathie avec	Pure syndrome cérébelleux
Neuropathologie	Dégénérescence du cervelet et des ganglions de la base/cortex cérébral/nerf optique/systèmes ponto médullaires/traces les voies vertébrales/les nerfs périphériques	Cervelet pigmentaire et rétinienne dégénérescence	Cérébelleuse Dégénérescence
SCA	1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19/22, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36	7	5, 6, 11, 14, 15/16, 26

3.3 Épidémiologie :

Les Ataxies Cérébelleuses Autosomiques Dominantes (ACAD) sont des troubles neurologiques rares dont la prévalence est estimée à moins de 4 pour 100 000 personnes en Europe. Parmi elles, les ACAD à expansion de polyglutamine (polyQ) sont les plus fréquentes avec une prévalence de SCA3 (Schöls *et al.*, 2004).

Cependant, cette prévalence est sous-estimée car dans de nombreuses séquences, seuls certains des gènes représentés par le SCA3 sont pris en compte. La plupart des études ne prennent en compte que certains gènes représentant en moyenne seulement 44% des cas d'ACAD (en fonction de la région géographique d'origine). Ainsi, dans la plupart des études, seuls les tests génétiques pour les gènes les plus courants sont pris en compte (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 et SCA17) ont été réalisés (Durr, 2010).

C'est le cas des cohortes d'histoire naturelle en Europe (EUROSCA) (Schmitz-Hubsch *et al.*, 2008a) et aux États-Unis (CRC-SCA) (Ashizawa *et al.*, 2013) où seuls les SCA1, SCA2, SCA3 et SCA6 ont été inclus et suivis. Les proportions de patients dans chaque sous-type étaient similaires entre les deux cohortes. Dans EUROSCA, parmi les 525 patients atteints de SCA inclus entre 2005 et 2006, et suivis pendant 2 ans, les SCA2 étaient les plus fréquents (31%), suivis des SCA3 (26%), des SCA1 (22%) et des SCA6 (20%). En revanche, dans l'étude CRC-SCA lancée en avril 2010, 345 patients atteints de SCA ont été inclus et suivis tous les 6 mois pendant 2 ans, les SCA3 étaient les plus fréquents (40%), suivis des SCA2 (22%), SCA6 (21%) et SCA1 (17%). En France, sur une série de 826 cas index, les mutations les plus fréquentes étaient SCA3 (20%), SCA2 (10%), SCA1 (8%), SCA7 (6%) et SCA6 (2%), (Figure 4) (Durr, 2010).

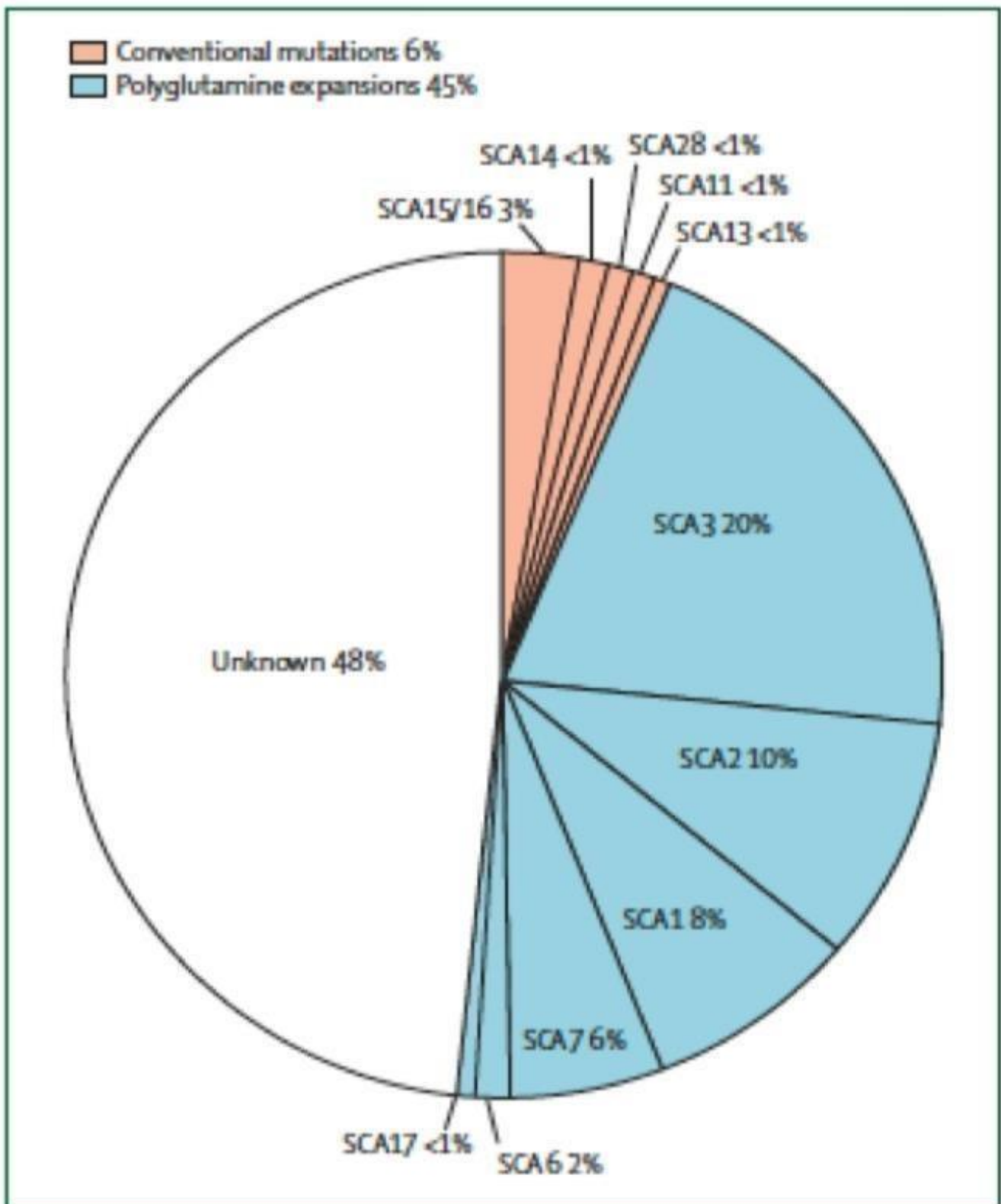


Figure 4 : Prévalence relative des sous types de SCA parmi les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (Durr, 2010)

3.4 Description clinique :

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7) présente un spectre phénotypique allant de l'ataxie cérébelleuse progressive de l'adolescent ou de l'adulte et de la dystrophie rétinienne à cônes avec perte progressive de la vision centrale à l'apparition dans l'enfance ou la petite enfance avec défaillance de plusieurs organes, évolution accélérée et décès précoce (**Giunti et al., 1999**) (**Figure 5**).

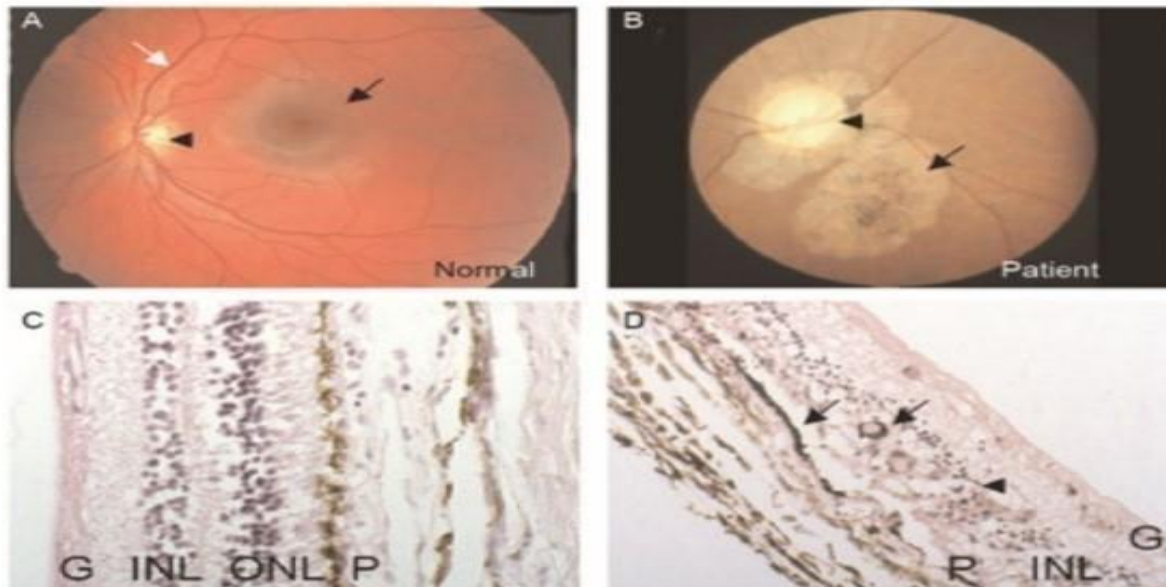


Figure 5 : Caractéristiques de la rétinopathie humaine SCA7 (**Michalik et al., 2004**).

Un aspect important des manifestations cliniques du SCA7 est leur extrême variabilité en ce qui concerne l'âge d'apparition et le taux de progression. Lorsque la maladie se déclare à l'adolescence ou avant, les premières manifestations sont généralement des troubles de la vision, qui évoluent finalement vers la cécité en raison de la dégénérescence de la rétine. Les personnes présentant des manifestations à l'adolescence peuvent devenir aveugles en l'espace d'une décennie ou moins. Chez les adultes, l'ataxie cérébelleuse progressive (dysmétrie, dysdiadococinésie et une mauvaise coordination) précède généralement l'apparition des manifestations visuelles. L'âge d'apparition est inversement corrélé au taux de progression et à l'étendue de la symptomatologie, puisque l'apparition dans ou après la cinquième décennie de la vie donne une ataxie cérébelleuse prédominante sans progression vers une déficience visuelle significative, alors que l'apparition avant l'âge moyen se caractérise souvent par une progression vers la perte de la vision, une évolution vers un handicap grave entraînant la mort en fonction de l'âge d'apparition, allant de quelques mois chez les nourrissons à moins de dix ans chez les enfants plus âgés, en passant par deux à trois décennies chez les adolescents et les adultes. Bien que la vitesse de progression varie, le résultat final pour presque tous les individus atteints est une dysarthrie sévère, une dysphagie et un état grabataire avec perte de contrôle moteur. À ce jour, plus de 1 000 personnes atteintes de SCA7 ont été identifiées dans le monde. La fréquence de certaines caractéristiques de la maladie à l'adolescence ou à l'âge adulte est résumée dans le **Tableau IV** (**Benton et al., 1998**).

Tableau IV : Certaines caractéristiques du SCA7 de l'adolescent ou de l'adulte
(Benton *et al.*, 1998).

Caractéristique	% de personnes ayant une caractéristique	Commentaire
Ataxie cérébelleuse	100%	-Démarche instable -Dysmétrie doigt-nez
Dysarthrie	100%	-Troubles de l'élocution
Dysphagie	40%	-Difficultés à avaler
Anomalies oculomotrices	80%	-Saccades oculaires ralenties -Ophtalmoplégie.
Dégénérescence d'un neurone moteur	100%	-Atteinte du motoneurone supérieur (hyper-réflexie, spasticité) ; peut ressembler à une paraplégie spastique héréditaire. -Atteinte des motoneurones inférieurs (fasciculations, faiblesse avec fonte musculaire, aréflexie, perte sensorielle distale).
Perte sensorielle	40%	-Sensation au toucher léger, à la piqûre d'épingle et/ou à la position de l'articulation.
Syndrome des jambes sans repos	35%	-Malaise dans les jambes entraînant un besoin incontrôlable de bouger les jambes, généralement pire le soir ou la nuit.
Déclin cognitif	20%	-Altération des fonctions exécutives.
Troubles du comportement/ Psychose	10%	-Altération de la mentalité. -Test de réalité altéré.
Dystrophie de Cone-rod	70%	-Perte de la vision centrale et de la vision des couleurs. -Examen du fond d'œil anormal.

3.5 Facteurs de risque :

Les antécédents familiaux sont compatibles avec une transmission autosomique dominante. Il convient de noter que dans cette maladie à répétition de nucléotides, l'anticipation dans une famille peut être si spectaculaire qu'un enfant peut être diagnostiqué avec ce que l'on pense être une maladie neurodégénérative non apparentée des années avant qu'un parent ou un grand-parent avec une expansion de répétition CAG ne devienne symptomatique, donc les parents atteints de cette maladie génétique ont le risque de transmission à leurs enfants (van de Warrenburg *et al.*, 2001, Ansoorge *et al.*, 2004).

3.6 Gène majeur de la prédisposition de L'ataxie spino-cérébelleuse de type 7 :

La SCA7 est causée par une répétition trinuécléotidique CAG dans le gène de l'Ataxine 7 (ATXN7) (3p21.1-p12) (**Figur6**). Cette mutation entraîne une dégénérescence des cellules de la rétine, du cervelet et du tronc cérébral. Une expansion plus importante de la répétition CAG est associée à une apparition plus précoce et à une évolution plus sévère de la maladie (**Kazakov et Lima., 2015**).

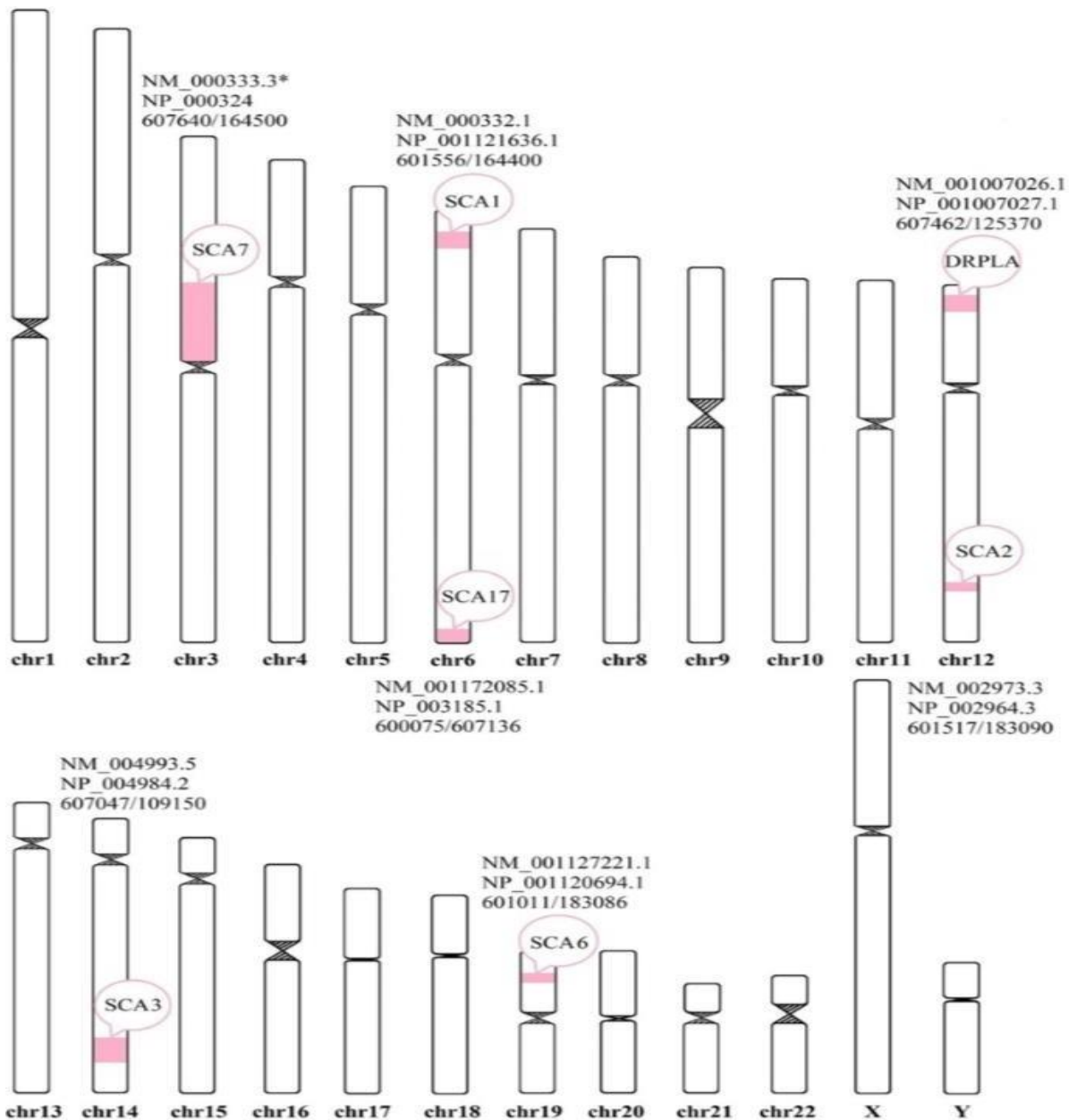


Figure 6 : Gènes polyQ SCAs avec localisation chromosomique (**Kazachkova et Lima,2015**).

3.6.1 Protéine de l'Ataxine-7 :

La protéine ATAXIN-7 (ATXN7) possède un polyQ (polyglutamine) polymorphe dans l'amino-terminus et présente également trois domaines conservés qui sont partagés avec trois paralogues, ATXN7L1, L2 et L3 : un motif typique C2H2 en doigt de zinc (ZnF), un motif atypique Cys-X910Cys-X5Cys-X2-His atypique, connu sous le nom de domaine SCA7, et un troisième domaine absent dans l'ATXN7L3 (**Figure7**) (**Helmlinger et al., 2004b**).

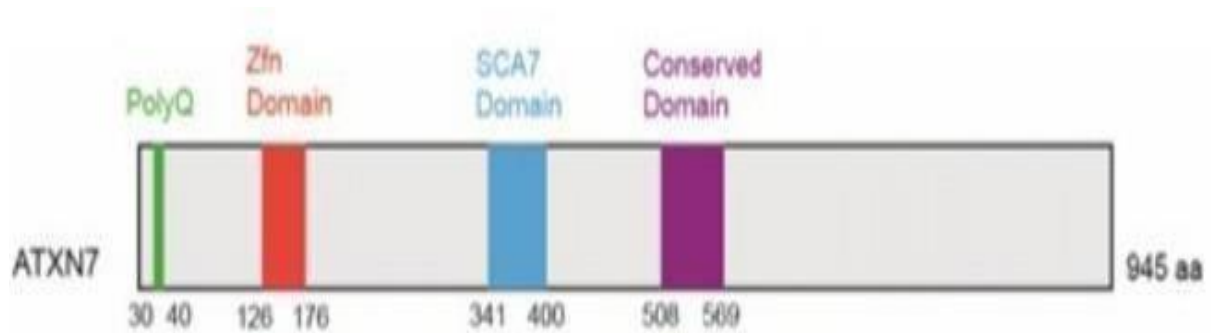


Figure 7 : Structure modulaire de la protéine ATXN7 humaine (**Helmlinger et al., 2004b**).

L'ARNm et la protéine ATXN7 sont largement exprimés dans les tissus neuronaux et non neuronaux et il a été démontré qu'ils sont régulés par la sumoylation et l'acétylation (**Duncan et al., 2013 ; Einum et al., 2001 ; Janer et al., 2010**). L'ATXN7 apparaît principalement dans le noyau (**Kaytor et al., 1999**). Cependant, il a été rapporté que la distribution intracellulaire de l'ATXN7 change dynamiquement et que la distribution de l'ATXN7 passe fréquemment du noyau au cytoplasme (**Nakamura et al., 2012 ; Taylor et al., 2006**).

La localisation nucléaire de l'ATXN7 est essentielle pour la fonction de transcription, tandis que l'ATXN7 cytoplasmique possède des propriétés d'association et de stabilisation des microtubules (**Nakamura et al., 2012**).

Il n'y a pas de corrélation apparente entre la localisation cellulaire ou subcellulaire et la vulnérabilité des neurones à la dégénérescence dans le SCA7. L'ATXN7 et son orthologue de levure *sgf73* sont des composants centraux des complexes SAGA (Spt-Ada-Gcn5 acétyltransférase) impliqués dans le remodelage de la chromatine (également connu chez l'homme sous le nom de TBP-free, TAF-free (TFTC) et le complexe SPT3-TAF9GCN5 (STAGA) (**Helmlinger et al., 2004b ; Palhan et al., 2005 ; Sanders et al., 2002 ; Scheel et al., 2003**).

3.6.2 Protéine ATXN7 :

Le gène ATXN7 code pour deux isoformes de protéines, ATXN7a et ATXN7b, qui portent un segment polyQ polymorphe à l'extrémité amino-terminale, trois signaux de localisation nucléaire (NLS) et un signal d'exportation nucléaire (NES) (**Figure 8.a**). Outre le NLS et le NES, les différentes extrémités C-terminale de l'ATXN7a et de l'ATXN7b sont susceptibles de leur contrôler leur localisation subcellulaire, puisque l'ATXN7a apparaît principalement dans le noyau et l'ATXN7b dans le cytoplasme (**Einum et al., 2003**).

Cependant, la mesure dans laquelle les deux isoformes contribuent à la pathogenèse du SCA7 n'est pas claire, car la plupart des études ont été réalisées jusqu'à présent avec l'ATXN7a, qui a été identifiée en premier. L'ATXN7a et ATXN7b ont trois domaines conservés qui sont partagés avec trois paralogues, ATXN7L1, L2 et L3 : un motif typique C2H2 à doigt de zinc (ZnF), un motif atypique Cys- X9-10-Cys-X et un motif à doigt de zinc (ZnF) atypique Cys-X9-10-Cys-X5-Cys-X2-His, désormais connu sous le nom de domaine SCA7, et un troisième domaine absent dans l'ATXN7L3 (**Helmlinger et al., 2004**) (**Figure 8.a**).

Les complexes SAGA hébergent des histones acétylés (dépendant de GCN5) et de désubiquitination (dépendant d'USP22), situés dans des modules fonctionnels distincts (**Wyce et al., 2004**) (**figure 8.b**).

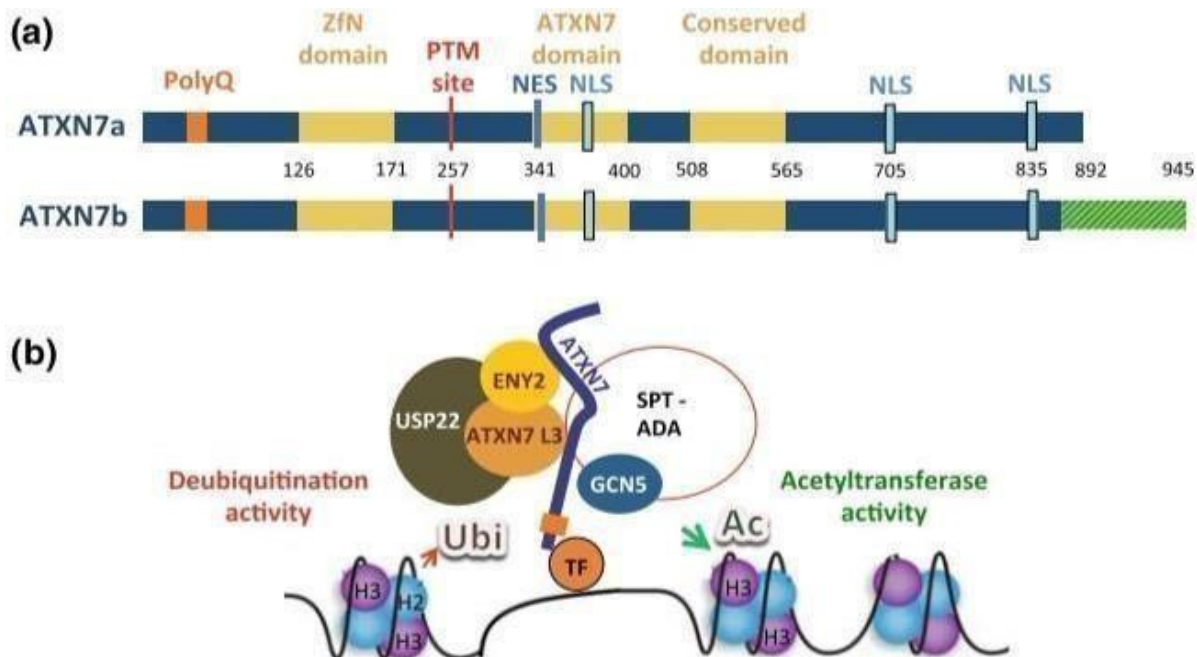


Figure 8 : Composition structurelle de l'ATXN7 et interactions fonctionnelles avec les composants du SAGA (**Karam et al., 2018**).

(a) : Les séquences des isoformes ATXN7a et ATXN7b

(b) : ATXN7 semble être un échafaudage moléculaire de SAGA.

1.2 Traitements et thérapies :

1.2.1 Traitement classique :

Il n'existe aucun traitement connu pour retarder ou arrêter la progression de la maladie.

Pour l'atteinte neurologique, l'exercice physique pour lutter contre la faiblesse musculaire est indispensable.

Les appareils d'orthophonie et de communication sont utilisés en cas de dysarthrie.

L'utilisation des lunettes de soleil et la limitation de l'exposition aux UV sont recommandées afin de limiter les dommages rétinien.

Une supplémentation vitaminique est nécessaire, en particulier la vitamine E.

1.2.2 Thérapies à l'étude :

Les essais cliniques en cours pour le SCA7 comprennent une étude sur :

-Le Troriluzole chez les adultes comme traitement de l'ataxie aux États-Unis (ClinicalTrials.gov : NCT03701399).

-Le Riluzole chez les adultes comme traitement de l'ataxie en Italie (ClinicalTrials.gov : NCT03660917).

-L'Ionis PharmaceuticalsTM développe un oligonucléotide anti sens pour la réduction du dosage de l'Ataxine-7 dans la rétine et le cerveau, car un essai préclinique de cette stratégie s'est révélé être un traitement efficace de la dégénérescence rétinienne dans un modèle de souris SCA7 (Niu *et al.*, 2018).

CHAPITRE II :
Matériel et Méthodes

Dans le cadre de l'obtention du diplôme de Master en Science de la Nature et de la Vie option Génétique, nous avons réalisé une étude sur 3 patients atteints d'une ataxie spinocérébelleuse de type 7. Notre objectif est faire une étude de familles présentant une SCA7 avec une enquête génétique, arbres généalogiques et modes de transmission.

Notre projet de fin d'étude a été réalisé au CHU Frantz Fanon Blida dans les services d'ophtalmologie et de neurologie pour une durée s'étalant du 05/03/2023 au 13/06/2023.

1. Matériel :

1.1 Matériel biologique :

32 patients atteints d'Ataxie Spino-Cérébelleuse, dont 3 atteints d'une Ataxie Spino-Cérébelleuse de type 7.

1.2 Matériel non biologique :

L'appareillage utilisé, ainsi que les consommables sont résumés dans les annexes.

2. Méthodes :

Afin de pouvoir diagnostiquer la pathologie, l'ophtalmologiste a assuré les examens cliniques suivants :

2.1 OCT (Tomographie en Cohérence Optique) :

- L'examen dure 3 à 5 minutes et ne nécessite pas d'anesthésie.
- Aucun contact ne sera réalisé avec l'œil du patient.
- Le patient est installé devant l'appareil OCT.
- La tête du patient sera posée sur un support fixe alors que l'OCT est mobile.
- Le patient fixera un repère durant l'examen en restant concentré.
- Il faudra éviter de cligner des yeux de manière intempestive ou reculer la tête.

Une fois l'examen réalisé, la machine segmente les images et l'ophtalmologue analyse.



Figure 9 : Examen de fond d'œil à l'aide d'OCT

2.2 ERG (Electrorétinogramme) :

L'ERG dure en moyenne 45-60 minutes.

- L'examen est le plus souvent réalisé en position assise mais, peut aussi être fait en position couchée. Il est nécessaire d'être bien détendu, et de fixer de façon stable lorsque les flashes sont délivrés.
- Avant l'examen, les pupilles sont dilatées à l'aide de gouttes puis, suivant les électrodes utilisées, un collyre anesthésiant pourra être administré.
- Une électrode de recueil du signal va être posée à la surface de chaque œil. Selon les protocoles cela peut être soit une lentille soit un petit fil. Un collyre anesthésiant sera appliqué pour éviter l'inconfort.

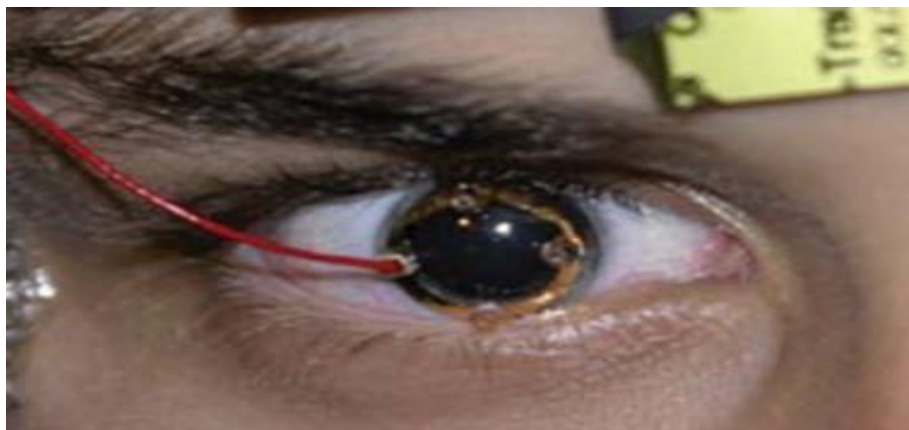


Figure 10 : Examen de l'ERG

2.3 PEV (Potentiel Evoqués Visuels) :

Le PEV dure en moyenne 1h.

- Des électrodes sont posées sur le cuir chevelu et à l'arrière de la tête.
- Le patient est confortablement installé en position assise devant un écran.
- Alors qu'un échiquier défilera devant les yeux du patient, il lui sera demandé de fixer un point noir immobile au centre de l'écran.

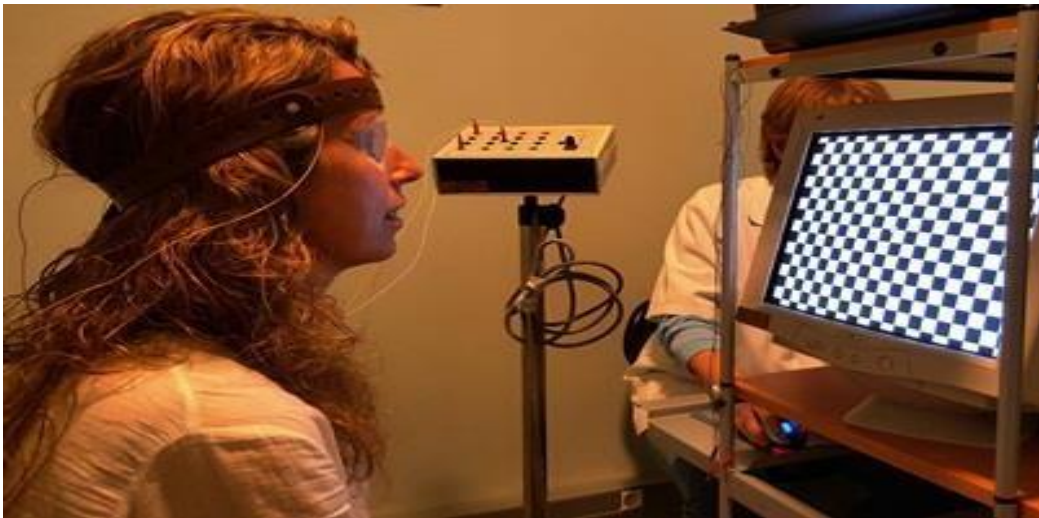


Figure 11 : Examen de PEV

3. Étude rétrospective de dossiers :

Nous avons réalisé une étude rétrospective de dossiers concernant 32 patients atteints d'ataxie spino-cérébelleuse de tous types, à partir desquels nous avons estimé la prévalence de SCA7.

En ce qui concerne l'enquête génétique nous avons réalisé une étude généalogique, à partir de laquelle nous avons déduit le mode de transmission de SCA7, puis nous avons estimé l'anticipation de la pathologie d'une génération à l'autre.

CHAPITRE III :
Résultats et discussion

1. L'étude statistique :

L'étude statistique repose sur la collecte de 32 cas de patients atteints d'ataxie cérébelleuse à partir de ces derniers on dénombre :

- . 21 cas d'ataxie cérébelleuse autosomique récessive (ACAR).
- . 11 cas d'Ataxie Cérébelleuse Autosomique Dominante (ACAD), dont 3 cas atteints de SCA7

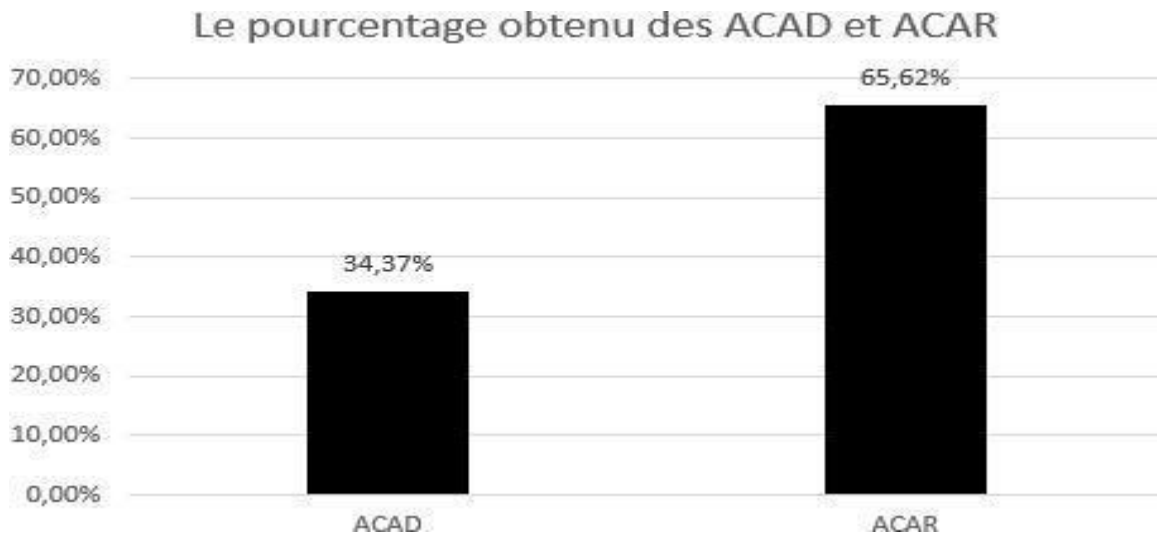


Figure 12 : le pourcentage obtenu des ACAD et ACAR

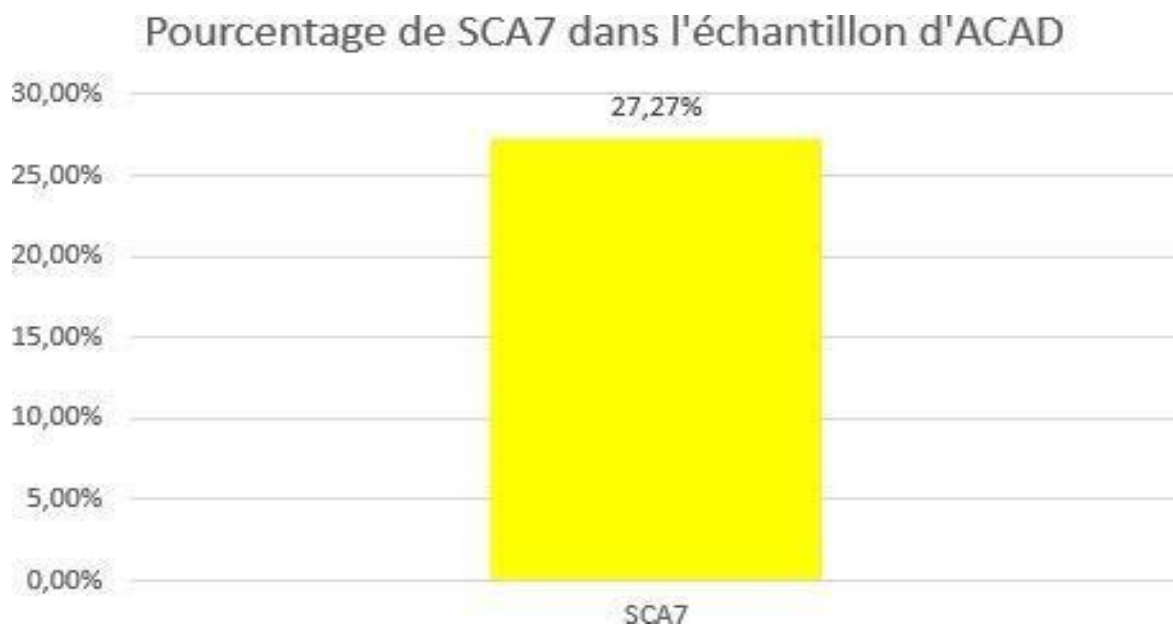


Figure 13: le pourcentage de SCA7 dans l'échantillon d'ACAD



Figure 14 : Pourcentage de SCA7 dans tout l'échantillon (ACAR/ACAD)

1.2 La prévalence :

La plupart des cas atteints d'ataxie cérébelleuse proviennent d'une seule et même région (Médéa), cette dernière a une population de tendance très conservatrice où on observe généralement des mariages consanguins, ce qui pourrait expliquer cette forte prévalence.

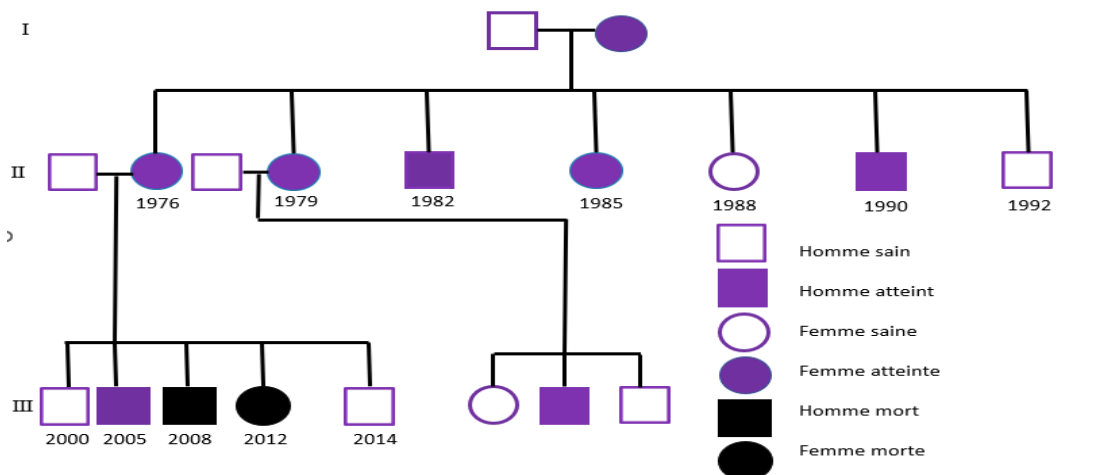
Dans la littérature scientifique, la prévalence est inférieure à 1/300 000. Dans plusieurs études, SCA7 représentait 2% de tous les SCA (Filla *et al.*, 2000, Storey *et al.*, 2000).

2. Cas cliniques observés :

2.1 Cas clinique 1 :

C'est un garçon âgé de 14 ans, aux antécédents familiaux d'ataxie spino-cérébelleuse héréditaire dominante de type 7 diagnostiquée lors d'une enquête familiale qui consulte pour la 1^{ère} fois chez un ophtalmologiste pour une BAV progressive qui remonte à une année.

Son état général est bon sans aucun antécédent pathologique particulier.



L'examen ophtalmologique retrouve :

-AVL : 2/10^{ème} inaméliorable (ODG)

-Segment antérieur sans anomalies.

-Vision des couleurs : dyschromatopsie de l'axe bleu jaune.

-Angiographie à la fluorescéine.

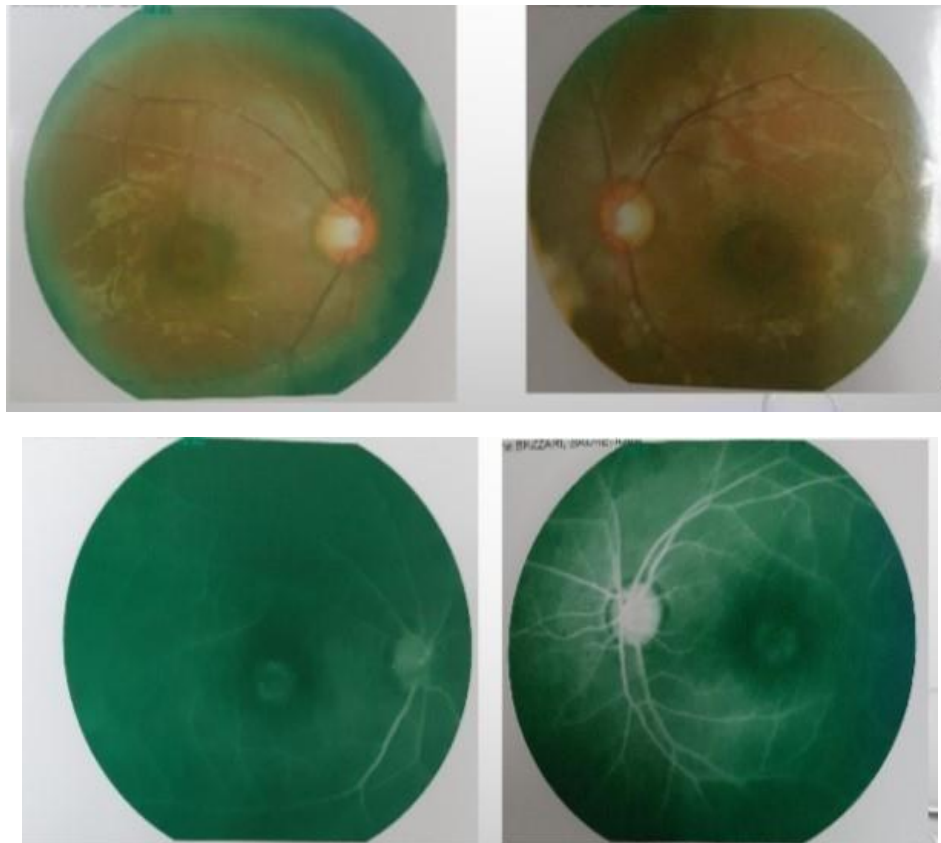


Figure 16 : Fond d'œil du cas clinique 1

-PEV : atteinte bilatérale des voies optiques de type myélinique retro chiasmatique.

-ERG : Dysfonctionnement des photorécepteurs.

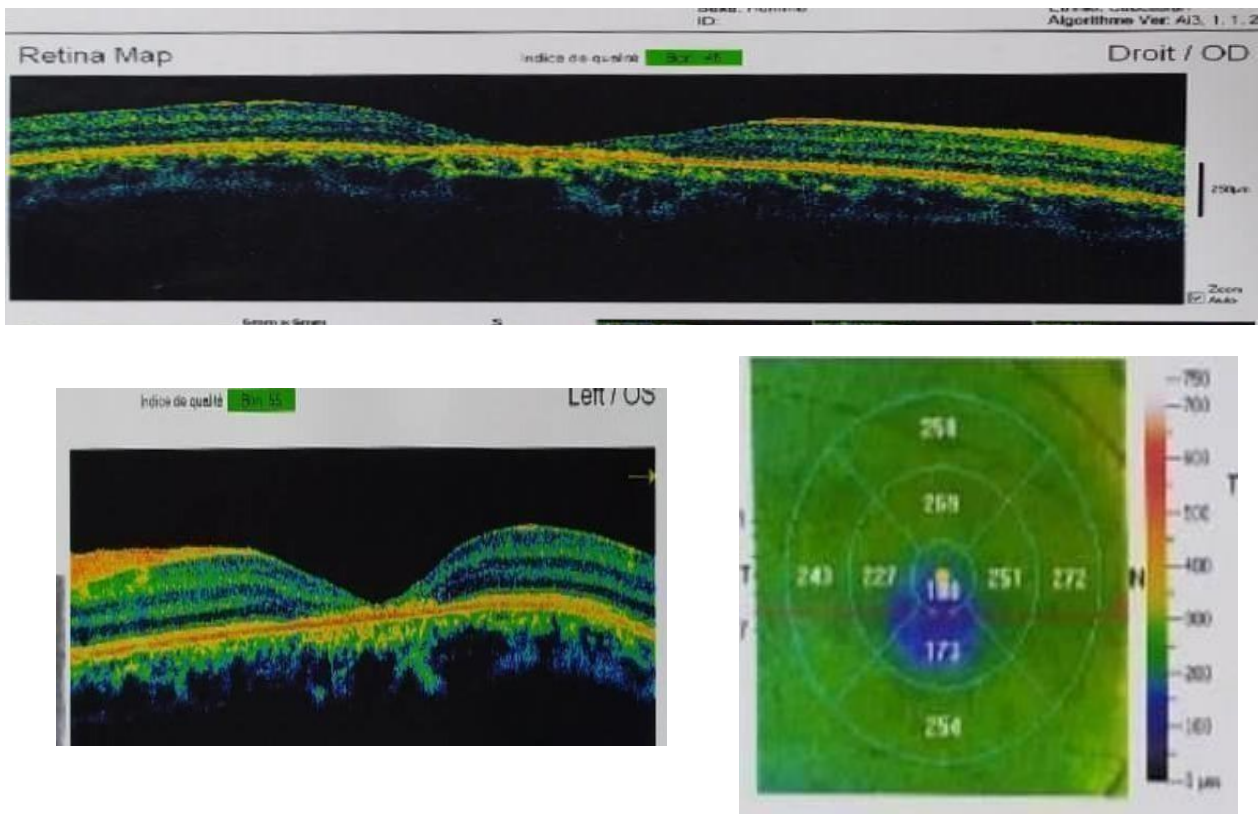


Figure 17 : Résultats de l'ERG et du PEV

2.2 Cas clinique 2 :

Il s'agit de 2 frères âgés respectivement de 11 ans et 07 ans aux antécédents familiaux d'une ataxie spino-cérébelleuse héréditaire dominante de type 7 diagnostiquée lors d'une enquête familiale, qui ont été ramenés par leurs père pour un dépistage d'une éventuelle atteinte ophtalmologique.

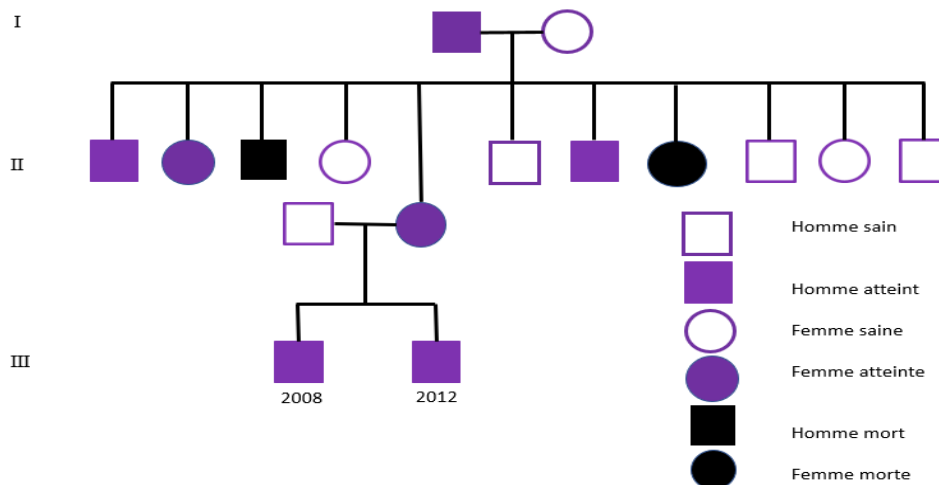


Figure 18 : L'arbre généalogique du cas clinique 2.

L'examen ophtalmologique retrouve :

-AVL :

1^{er} : 7/10^{ème} avec correction (ODG) 2^{ème} : 9/10^{ème} avec correction (ODG)

-Le segment antérieur et le fond d'œil étaient sans anomalies.

-L'angiographie à la fluorescéine a retrouvé des anomalies micro-vasculaires minimales avec élargissement de la zone avasculaire chez les 2 frères.

-L'OCT a retrouvé une discrète altération de l'ellipsoïde en retro-fovéolaire chez l'ainé et une altération des photorécepteurs en retro-fovéolaire chez le petit.

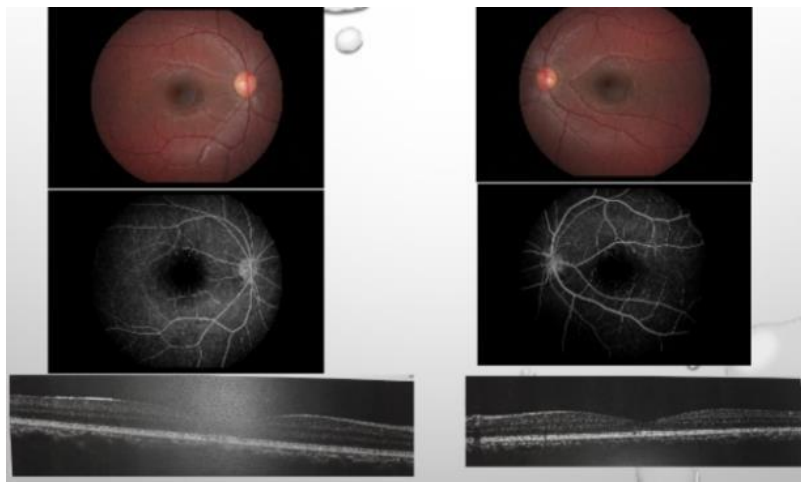


Figure 19 : fond d'œil du 1^{er} frère, III 1, (2008) atteint de SCA7.

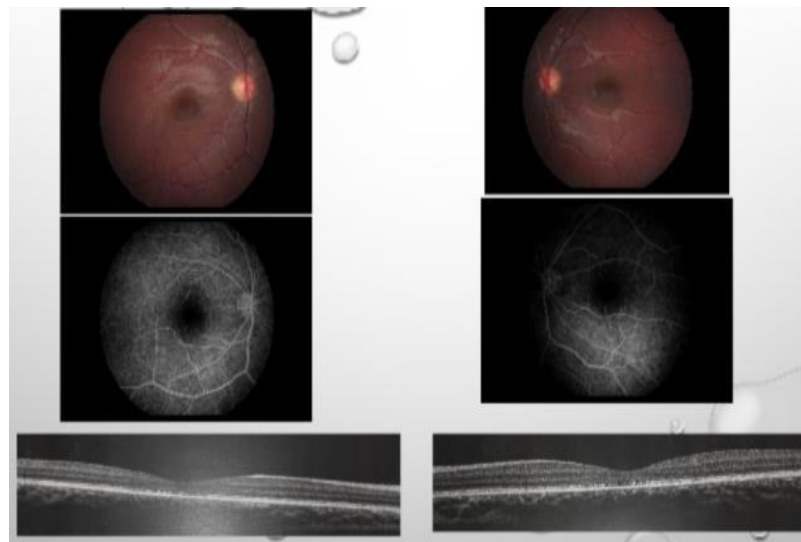


Figure 20 : fond d'œil du 2^{ème} frère, III 2, (2012) atteint de SCA7.

D'après notre étude, il existe une forte corrélation négative entre le nombre des triplets CAG et l'âge de début, la maladie débutant plus précocement quand le nombre de répétition CAG est grand.

La maladie apparait à partir d'un seuil supérieur à 36 triplets.

Le nombre des triplets est aussi corrélé à la sévérité de la maladie.

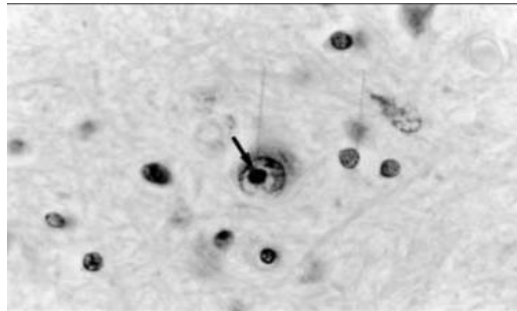


Figure 21 : présence d'inclusions intranucléaires dans l'olive inférieur (x 250) d'un patient SCA 7 porteur de 85 répétitions de CAG.

3. Corrélations génotype-phénotype :

Selon les données de la littérature scientifique, parmi les maladies CAG/polyQ, les répétitions CAG du SCA7 ont la plus forte tendance à s'étendre lors de la transmission, ce qui explique la forte anticipation observée dans les familles (moyenne de 19 ± 13 ans) (**David et al., 1998, Michalik et al., 2004**). Il est intéressant de noter que les individus avec 25-35 répétitions sont asymptomatiques, mais ils ont clairement donné lieu à une expansion du SCA7 dans la génération suivante, Cela expliquerait pourquoi, malgré l'anticipation extrême observée dans le cas du SCA7, la maladie n'a pas disparu (**Stevanin et al., 1998**).

Il existe une corrélation négative significative entre la taille de l'expansion CAG et l'âge d'apparition et la durée de la maladie, cette corrélation est indépendante du sexe du patient. Alors que les allèles SCA7 avec des gammes de 36 à 55 répétitions CAG sont responsables de la forme classique à début adulte (**Michalik et al., 2004**), >70 répétitions CAG entraînent typiquement des formes à début juvénile avec une évolution accélérée de la maladie. La longueur des répétitions influe également sur les symptômes au moment de l'apparition de la maladie et sont typiquement associées à un début précoce provoquant une perte visuelle avant l'ataxie cérébelleuse, tandis que les expansions plus courtes à début tardif provoquent des symptômes d'ataxie avant la perte visuelle (**David et al., 1998, Giunti et al., 1999**).

Les expansions CAG extrêmement importantes (>100 CAG) provoquent des formes infantiles avec des troubles multi systémiques tels qu'un retard de croissance, une hypotonie, des crises d'épilepsie myocloniques, une perte de vision (**David et al., 1998**), crises myocloniques et des dysfonctionnements du système nerveux non centrales que l'insuffisance cardiaque, la persistance du canal artériel, l'insuffisance rénale et l'atrophie musculaire, conduisant à la mort en quelques mois ou quelques années (**Ansorge et al., 2004, Benton et al., 1998, Giunti et al., 1999, Trang et al., 2015, van de Warrenburg et al., 2001, Whitney et al., 2007**).

4. Estimation de la corrélation entre le nombre de répétitions de CAG et l'âge d'apparition de la maladie :

En ce qui concerne l'âge d'apparition de la maladie au sein de notre famille, on observe au niveau de la génération II, c'est-à-dire celle concernant la mère II 5 et sa fratrie, une apparition à l'âge adulte. Par contre, une génération plus tard, chez les enfants III 1 et III 2, on observe une apparition de la pathologie à un âge assez précoce (7ans et 11 ans).

Cela démontre une anticipation de l'apparition de la maladie d'une génération à une autre, ce qui pourrait être expliqué, selon la littérature scientifique internationale, par une expansion importante de triplets CAG chez les enfants par rapport à leur mère.

Il existe également une corrélation entre la taille des répétitions CAG et la gravité de la maladie : plus la répétition CAG est longue, plus l'âge d'apparition est précoce et plus la maladie est grave et évolue rapidement. L'apparition infantile peut être associée à des tailles de répétitions CAG allant de 200 à 400 ; cependant, les limitations techniques des tests génétiques utilisant l'amplification par PCR de la région répétée ATXN7CAG, qui sous-estiment souvent la taille de l'expansion répétée, peuvent indiquer une taille de répétitions CAG inférieure à 150. L'apparition dans l'enfance est généralement associée à des tailles de répétitions CAG supérieures à 100. L'apparition juvénile est souvent associée à des tailles de répétitions CAG

comprises entre 60 et 100. Il existe une corrélation entre la taille des répétitions CAG et la manifestation clinique initiale (**Johansson et al., 1998**).

Les répétitions de CAG supérieures à 59 sont typiquement associées à un début de maladie chez l'adolescent ou le jeune adulte (âge <30 ans) et à une déficience visuelle comme manifestation initiale. Les répétitions CAG inférieures à 59 sont souvent associées à une apparition chez l'adulte (âge >30 ans) et à une atteinte cérébelleuse comme manifestation initiale. Malgré les observations établissant une corrélation entre la longueur des répétitions CAG et l'âge d'apparition, la gravité de la maladie et son évolution, la taille des répétitions CAG ne peut pas fournir une valeur prédictive suffisante pour le pronostic clinique dans l'intervalle classique des répétitions CAG de 38 à 50 chez l'adulte (**Andrew et al., 1997**).

Les rapports sur les répétitions pathogènes (à pénétrance réduite liée à l'âge) sont les suivants : Une femme porteuse de 34 répétitions CAG présentait des « symptômes très légers » (**Nardacchione et al., 1999**).

Un individu avec 35 répétitions CAG était symptomatique (**Koob et al., 1998**), contrairement aux adultes asymptomatiques avec 35 répétitions CAG décrits par (**David et al., 1998 ; Stevanin et al., 1998**).

Une personne présentant 36 répétitions CAG a développé des symptômes relativement légers à l'âge de 63 ans (**Nardacchione et al., 1999**).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives :

Les ataxies spinocérébelleuses (SCA) sont des troubles neurodégénératifs progressifs héréditaires autosomiques dominants ou récessifs, caractérisés cliniquement par une perte de la coordination, de la démarche et de la motricité des membres. D'un point de vue physiopathologique, l'atteinte est due à une atrophie du cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière, avec des degrés différents de dégénérescence du cortex et des noyaux gris centraux. Dans la catégorie SCA autosomiques dominantes, seules quelques-unes présentent des signes oculaires : SCA de type 3 et SCA de type 7.

SCA7 est une maladie génétique causée par l'expansion de la polyglutamine dans une protéine appelée l'ataxine 7, caractérisée par l'association d'une ataxie cérébelleuse et une dystrophie maculaire progressive qui mène finalement à la cécité. En plus de l'atrophie des voies spino-cérébelleuses, des voies pyramidales, des noyaux moteurs, du tronc cérébral et la moelle épinière, il s'ajoute dans SCA7 une atrophie des photorécepteurs, des cônes initialement et des bâtonnets plus tardivement.

D'après notre étude de 32 cas (21 cas d'ACAR, 11 cas d'ACAD dont 3 cas de SCA7) au niveau de l'hôpital Frantz Fanon (CHU Blida) dans les services d'ophtalmologie et le service de neurologie. Selon notre étude, la prévalence de la pathologie au sein de notre population étudiée est de 65,63% d'ACAR et 34,37% d'ACAD dont 27,27% de SCA7. La plupart des cas atteints d'ataxie cérébelleuse proviennent d'une seule et même région (Médéa), cette dernière a une population de tendance très conservatrice ou on observe généralement des mariages consanguins. Dans la littérature scientifique, la prévalence est inférieure à 1/300 000 et d'après plusieurs études, SCA7 représentait 2% de tous les SCA.

En ce qui concerne les cas cliniques étudiés l'âge de début est variable, le début précoce donne des formes graves avec mort précoce, alors que les formes des sujets âgés donnent des ataxies isolées lentement progressives.

En perspective de nouvelles études épigénétiques offrent de l'espoir aux malades comme celle de l'équipe de LA SPADA (DUKE University-Caroline) qui ont utilisé une thérapie génique en utilisant des micro ARN qui sont des oligonucléotides antisens (ASO).

Les ASO sont des morceaux d'ADN synthétique à simple brin qui se lient à l'ARN qui codent pour l'ataxine 7 pathologique. Cette nouvelle molécule d'ARN va être détruite avant qu'elle soit transformée en protéine, par conséquent, elle inhibe l'accumulation de la protéine pathologique dans les cellules nerveuses. Cette thérapie a été testée sur un groupe de souris atteintes de SCA 7 et sur 02 humains volontaires. Les ASO ont été injectés en intra-vitréens, une amélioration de l'acuité visuelle a été observée 4 à 6 semaines après.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

Alcauter, S., Barrios, F.A., Diaz, R., Fernandez-Ruiz, J., 2011. Gray and white matter Alterations in spinocerebellar ataxia type 7 : an in vivo DTI and VBM study. *Neuroimage* 55, 1-7.

Andrew SE, Goldberg YP, Hayden MR. Repenser les corrélations entre le génotype et le phénotype dans les troubles liés à l'expansion de la polyglutamine. *Hum Mol Genet.* 1997 ;6 :2005-10.

Ansorge O, Giunti P, Michalik A, Van Broeckhoven C, Harding B, Wood N, Scaravilli F. Agrégation et ubiquitination de l'ataxine-7 dans la SCA7 infantile avec 180 répétitions CAG. *Ann Neurol.* 2004 ;56 :448-52.

Ashizawa, T., Figueroa, K. P., Perlman, S. L., Gomez, C. M., Wilmot, G. R., Schmahmann, J. D., Ying, S. H., Zesiewicz, T. A., Paulson, H. L., Shakkottai, V. G., Bushara, K. O., Kuo, S.-H., Geschwind, M. D., Xia, G., Mazzoni, P., Krischer, J. P., Cuthbertson, D., Holbert, A., Ferguson, J. H., Pulst, S. M., and Subramony, S. (2013). Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US ; a prospective observational Study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1) :177

A, Orsi L, Brusco A, Franco A, Grosso E, Dragone E, Mortara P, Schiffer D, De Marchi M. Definition of the smallest pathological CAG expansion in SCA7. *Clin Genet.* 1999 ;56 :232-4.

Bah, M. G., Rodriguez, D., Cazeneuve, C., Mochel, F., Devos, D., Suppiej, A., Roubertie, A., Meunier, I., Gitiaux, C., Curie, A., Klapczynski, F., Allani-Essid, N., Carneiro, M., Van Minkelen, R., Kievit, A., Fluss, J., Leheup, B., Ratbi, L., Héron, D., ... Mignot, C. (2020). Deciphering the natural history of SCA7 in Children. *European Journal of Neurology*, 27(11), 2267–2276. <https://doi.org/10.1111/ene.14405>

Bang, O.Y., Lee, P.H., Kim, S.Y., Kim, H.J., Huh, K., 2004. Pontine atrophy precedes Cerebellar degeneration in spinocerebellar ataxia 7 : MRI-based volumetric analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1452-1456.

Bastian AJ. Mechanisms of ataxia. *Phys Ther.* 1997;77:672-675.1

Benton, C.S., de Silva, R., Rutledge, S.L., Bohlega, S., Ashizawa, T., Zoghbi, H.Y., 1998. Molecular and clinical studies in SCA-7 define a broad clinical spectrum and the infantile Phenotype. *Neurology* 51, 1081-1086.

C. Thauvin-Robinet, L. Faivre, C. Cazeneuve, A. Dürr, Spinocerebellar ataxias 2013, Num 8, pp 234-239, 6 p

David, G., Abbas, N., Stevanin, G., Dürr, A., Yvert, G., Cancel, G., Weber, C., Imbert, G., Saudou, F., Antoniou, E., Drabkin, H., Gemmill, R., Giunti, P., Benomar, A., Wood, N., Ruberg, M., Agid, Y., Mandel, J. L., & Brice, A. (1997). Cloning of The SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genetics*, 17(1), 65–70. <https://doi.org/10.1038/ng0997-65>

David, G., Durr, A., Stevanin, G., Cancel, G., Abbas, N., Benomar, A., Belal, S., Lebre, A.S., Abada-Bendib, M., Grid, D., Holmberg, M., Yahyaoui, M., Hentati, F., Chkili, T.,

Références bibliographiques

- Agid, Y., Brice, A., 1998.** Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with Progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 7, 165-170.
- Duenas, A.M., Goold, R., Giunti, P., 2006.** Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 129, 1357-1370.
- Duncan, C.E., An, M.C., Papanikolaou, T., Rugani, C., Vitelli, C., Ellerby, L.M., 2013.** Histone Deacetylase-3 interacts with ataxin-7 and is altered in a spinocerebellar ataxia type 7 mouse Model. *Mol Neurodegener* 8, 42.
- Durr, A. (2010).** Autosomal dominant cerebellar ataxias : polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet Neurology*, 9(9) :885–894.
- D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. Hall, A.-S. LaMantia, and L. White,** Neurosciences. De Boeck Supérieur, 2019-06-03.
- Einum DD, Clark AM, Townsend JJ, Ptacek LJ, Fu YH (2003)** A novel central nervous System-enriched spinocerebellar ataxia type 7 gene product. *Arch Neurol* 60 :97–103.
- Filla A, Mariotti C, Caruso G, Coppola G, Coccozza S, Castaldo I, Calabrese O, Salvatore E, De Michele G, Riggio MC, Pareyson D, Gellera C, Di Donato S.** Fréquences relatives des expansions CAG dans l'ataxie spinocérébelleuse et atrophie dentatorubropallidolusienne dans 116 familles italiennes. *Eur Neurol.* 2000 ; 44 : 31–6.
- Fogel, B. L., & Perlman, S. (2007).** *Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. The Lancet Neurology*, 6(3), 245–257.
- Giunti, P., Stevanin, G., Worth, P.F., David, G., Brice, A., Wood, N.W., 1999.** Molecular and Clinical study of 18 families with ADCA type II : evidence for genetic heterogeneity and de novo mutation. *Am J Hum Genet* 64, 1594-1603.
- Helmlinger, D., Abou-Sleymane, G., Yvert, G., Rousseau, S., Weber, C., Trottier, Y., Mandel, J.L., Devys, D., 2004 a.** Disease progression despite early loss of polyglutamine protein Expression in SCA7 mouse model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24, 1881-1887.
- Harding, A.E., 1982.** The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. Une étude de 11 familles, y compris les descendants de la « famille Drew de Walworth ». *Brain* 105, 1-28
- Harding, A.E., 1993.** Caractéristiques cliniques et classification des ataxies héréditaires. *Adv Neurol* 61, 1-14.
- Haïba Lekhal et Per Einar Ellefsen, . , "La perception des couleurs par l'oeil".**2001-2002.
- Helmlinger D, Hardy S, Sasorith S, Klein F, Robert F, Weber C, Miguet L, Potier N, Van-Dorsseleer A, Wurtz JM, Mandel JL, Tora L, Devys D (2004)** Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Hum Mol Genet* 13 :1257–1265.
- Henri Rouvière, André Delmas, Vincent Delmas ;**Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. *Système nerveux central,voies et centres nerveux ;* 2002 p371

Références bibliographiques

- Horton, L.C., Frosch, M.P., Vangel, M.G., Weigel-DiFranco, C., Berson, E.L., Schmahmann, J.D., 2013.** Spinocerebellar ataxia type 7 : clinical course, phenotype-genotype correlations, And neuropathology. *Cerebellum* 12, 176-193.
- Janer, A., Werner, A., Takahashi-Fujigasaki, J., Daret, A., Fujigasaki, H., Takada, K., Duyckaerts, C., Brice, A., Dejean, A., Sittler, A., 2010.** SUMOylation attenuates the Aggregation propensity and cellular toxicity of the polyglutamine expanded ataxin-7. *Hum Mol Genet* 19, 181-195.
- Johansson J, Forsgren L, Sandgren O, Brice A, Holmgren G, Holmberg M.** Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients : effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Hum Mol Genet.* 1998;7:171-6.
- Johan Stjernschantz, Maria Astin** Anatomy and Physiology of the Eye. Physiological Aspects of Ocular Drug Therapy ;1993, In book: Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery (pp.1-25). DOI:[10.1201/9780429284755-1](https://doi.org/10.1201/9780429284755-1)
- Karam A, Trottier T,** Université de Strasbourg, France , Springer International Publishing AG 2018 . Nóbrega and L. Pereira de Almeida (eds.), Polyglutamine Disorders, Advances in Experimental Medicine and Biology 1049. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_9.
- Kaytor, M.D., Duvick, L.A., Skinner, P.J., Koob, M.D., Ranum, L.P., Orr, H.T., 1999.** Nuclear Localization of the spinocerebellar ataxia type 7 protein, ataxin-7. *Hum Mol Genet* 8, 1657-1664.
- Kazachkova Nadiya , Lima Manuela.** Towards a therapeutic intervention in polyglutamine ataxias : from models to clinical trials. 2015.Dans le livre : Frontiers in Clinical Drug Research – CNS and Neurological Disorders (Frontières de la recherche clinique sur les médicaments – SNC et troubles neurologiques) (pp.77-130). DOI :[10.2174/9781608059263114030006](https://doi.org/10.2174/9781608059263114030006)
- Koob MD, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Moseley ML, Ranum LP.** Clonage rapide de séquences de répétitions trinuéotidiques étendues à partir de l'ADN génomique. *Nat Genet.* 1998 ;18 :72-5.
- Lieberman, A. P., Shakkottai, V. G., & Albin, R. L. (2019).** Polyglutamine Repeats in Neurodegenerative Diseases. *Annual Review of Pathology*, 14, 1–27. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012857>
- Lopes-Bastida J, Perestelo-Perez L, Monton Alvarez F, Serrano-Aguilar P.** Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disord* 2008; 23: 212–17)
- Martin, J., Van Regemorter, N., Del-Favero, J., Lofgren, A., Van Broeckhoven, C., 1999.** Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) – correlations between phenotype and genotype in one Large Belgian family. *J Neurol Sci* 168, 37-46.
- Mathieu Anheim,** « Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives », *Neurologie.com*, vol. 2, n° 2, février 2010, p. 1–5

Références bibliographiques

- M. F. Bear, B. W. Connors, M. Paradiso, M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A.** Neuroscience, "Exploring the brain," Neurosci. Williams Wilkins, 1996.
- Michalik, A., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., 2004.** Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 12, 2-15.
- Nardacchione A, Orsi L, Brusco A, Franco A, Grosso E, Dragone E, Mortara P, Schiffer D, De Marchi M.** Definition of the smallest pathological CAG expansion in SCA7. *Clin Genet.* 1999 ;56 :232-4
- Nakamura, Y., Tagawa, K., Oka, T., Sasabe, T., Ito, H., Shiwaku, H., La Spada, A.R., Okazawa, H., 2012.** Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Hum Mol Genet* 21, 1099-1110.
- Niu C, Prakash TP, Kim A, Quach JL, Huryn LA, Yang Y, Lopez E, Jazayeri A, Hung G, Sopher BL, Brooks BP, Swayze EE, Bennett CF, La Spada AR.** L'administration d'oligonucléotides antisens dans l'humeur vitrée entraîne une suppression efficace de la toxicité des protéines mal repliées dans la dégénérescence rétinienne SCA7. *Sci Transl Med.* 2018 ; 10 :eaap8677.
- Palhan, V.B., Chen, S., Peng, G.H., Tjernberg, A., Gamper, A.M., Fan, Y., Chait, B.T., La Spada, A.R., Roeder, R.G., 2005.** Polyglutamine-expanded ataxin-7 inhibits STAGA histone Acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 8472-8477.
- P_Charles.** Ataxie cérébelleuse. Département de Génétique Hôpital de la Salpêtrière, Paris, 2014
- Robert Barone ,Ruggero Bortolami.** Anatomie comparée des mammifères domestiques - Tome 6, Neurologie I, système nerveux central ;2004 p 1
- Rub, U., Brunt, E.R., Gierga, K., Seidel, K., Schultz, C., Schols, L., Auburger, G., Heinsen, H., Ippel, P.F., Glimmerveen, W.F., Wittebol-Post, D., Arai, K., Deller, T., de Vos, R.A., 2005.** Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) : first report of a systematic neuropathological study of The brain of a patient with a very short expanded CAG-repeat. *Brain Pathol* 15, 287-295.
- Rub, U., Schols, L., Paulson, H., Auburger, G., Kermer, P., Jen, J.C., Seidel, K., Korf, H.W., Deller, T., 2013.** Clinical features, neurogenetics and neuropathology of the polyglutamine Spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3, 6 and 7. *Prog Neurobiol* 104, 38-66.
- Sanders, S.L., Jennings, J., Canutescu, A., Link, A.J., Weil, P.A., 2002.** Proteomics of the Eukaryotic transcription machinery : identification of proteins associated with components of Yeast TFIID by multidimensional mass spectrometry. *Mol Cell Biol* 22, 4723-4738.
- Scheel, H., Tomiuk, S., Hofmann, K., 2003.** Elucidation of ataxin-3 and ataxin-7 function by Integrative bioinformatics. *Hum Mol Genet* 12, 2845-2852.
- Scholes L, Bauer P, Schmidt T et al.** Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 291–304

Références bibliographiques

- Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., and Riess, O. (2004).** Autosomal dominant cerebellar ataxias : clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurology*, 3(5) :291–304.
- Schmitz-Hubsch, T., Coudert, M., Bauer, P., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., Filla, A., Mariotti, C., Rakowicz, M., Charles, P., Ribai, P., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B., Durr, A., Timmann, D., Boesch, S., Fancellu, R., Rola, R., Depondt, C., Schols, L., Zdienicka, E., Kang, J. S., Dohlinger, S., Kremer, B., Stephenson, D. A., Melegh, B., Pandolfo, M., di Donato, S., du Montcel, S. T., and Klockgether, T. (2008a).** Spinocerebellar Ataxia types 1, 2, 3, and 6 : Disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology*, 71(13) :982–989
- Stevanin, G., Giunti, P., Belal, G.D., Durr, A., Ruberg, M., Wood, N., Brice, A., 1998.** De novo Expansion of intermediate alleles in spinocerebellar ataxia 7. *Hum Mol Genet* 7, 1809-1813.
- Stevanin G, Durr A, Brice A.** Spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions. *Adv Exp Med Biol* 2002;516:47–77.
- Storey E, du Sart D, Shaw JH, Lorentzos P, Kelly L, McKinley Gardner RJ, Forrest SM, Biros I, Nicholson GA.** Fréquence des types d'ataxie spinocérébelleuse 1, 2, 3, 6 et 7 chez les patients australiens atteints d'ataxie spinocérébelleuse. *Suis J Med Genet.* 2000 ; 95 : 351–7.
- Taroni, F., DiDonato, S., 2004.** Pathways to motor incoordination : the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci* 5, 641-655.
- Taylor, J., Grote, S.K., Xia, J., Vandelft, M., Graczyk, J., Ellerby, L.M., La Spada, A.R., Truant, R., 2006.** Ataxin-7 can export from the nucleus via a conserved exportin-dependent signal. *J Biol Chem* 281, 2730-2739.
- Thoreson, W.B., 2008.** The Vertebrate Retina, in : Gendelman, H.E., Ikezu, T. (Eds.), *Neuroimmune Pharmacology*. Springer US, Boston, MA, pp. 123-134.
- Trang, H., Stanley, S.Y., Thorner, P., Faghfoury, H., Schulze, A., Hawkins, C., Pearson, C.E., Yoon, G., 2015.** Massive CAG repeat expansion and somatic instability in maternally Transmitted infantile spinocerebellar ataxia type 7. *JAMA Neurol* 72, 219-223.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1902>
- T. Schlote, J. Rohrbach, M. Grueb and J.Mielke,** *Pocket Atlas of Ophthalmology*. Georg Thieme Verlag, 2006.
- Van de Warrenburg BP, Frenken CW, Ausems MG, Kleefstra T, Sinke RJ, Knoers NV, Kremer HP.** Striking anticipation in spinocerebellar ataxia type 7 : the infantile phenotype (anticipation frappante dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 : le phénotype infantile). *J Neurol.* 2001 ;248 :911-4.
- Whitney, A., Lim, M., Kanabar, D., Lin, J.P., 2007.** Massive SCA7 expansion detected in a 7-Month-old male with hypotonia, cardiomegaly, and renal compromise. *Dev Med Child Neurol* 49, 140-143.
- Wyce A, Henry KW, Berger SL (2004).** H2B ubiquitylation and de-ubiquitylation in gene Activation. *Novartis Found Symp* 259 :63–73 ; discussion 73–67, 163–169.

Références bibliographiques

Yamada, E. (1969). "Some structural features of the fovea centralis in the human retina."
Arch Ophthalmol 82(2): 151-159.

Annexes

Annexes :

Annexe 1 :

L'appareil de l'OCT :



L'appareil de l'ERG et PEV :



Annexe 2 :

L'examen du fond d'œil retrouve des modifications dégénératives de la rétine affectant initialement la macula, puis à des stades avancés, elle endommage la rétine périphérique.

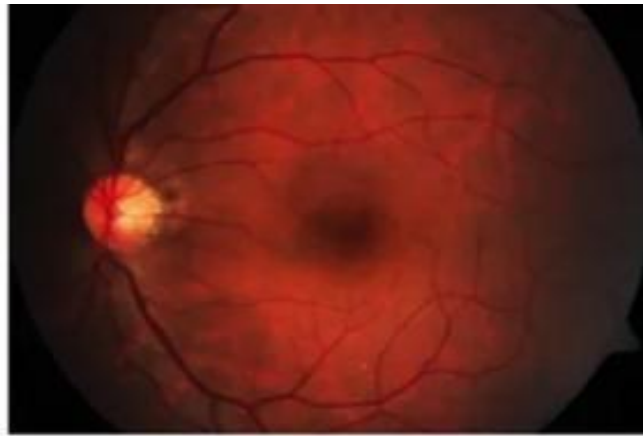
Elle est classée en 3 formes :

-Légère : perte du reflet fovéolaire normal.

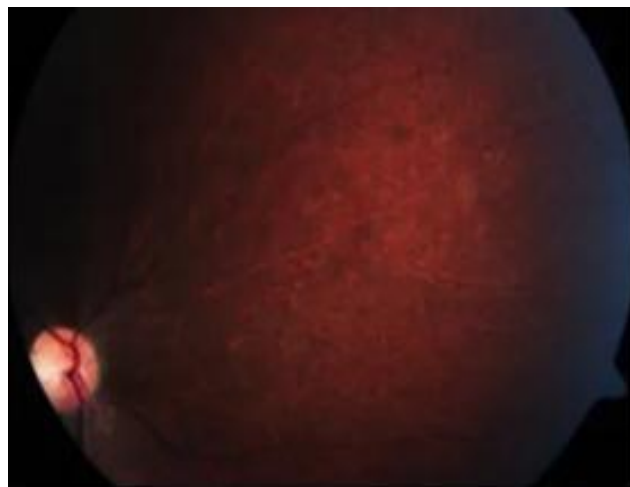
-Modérée : pigmentation et granulation de la macula.

-Sévère : atrophie totale cliniquement évidente donnant l'aspect d'un œil de bœuf.

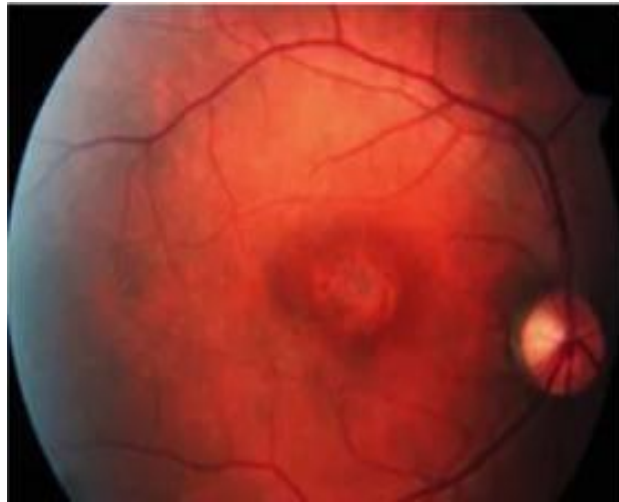
Histologiquement, il y a un amincissement rétinien important avec perte totale des photorécepteurs, perte sévère des cellules ganglionnaires et amincissement des couches plexiformes et nucléaires (confirmé par l'OCT maculaire)



A : atteinte légère avec perte du reflet fovéolaire



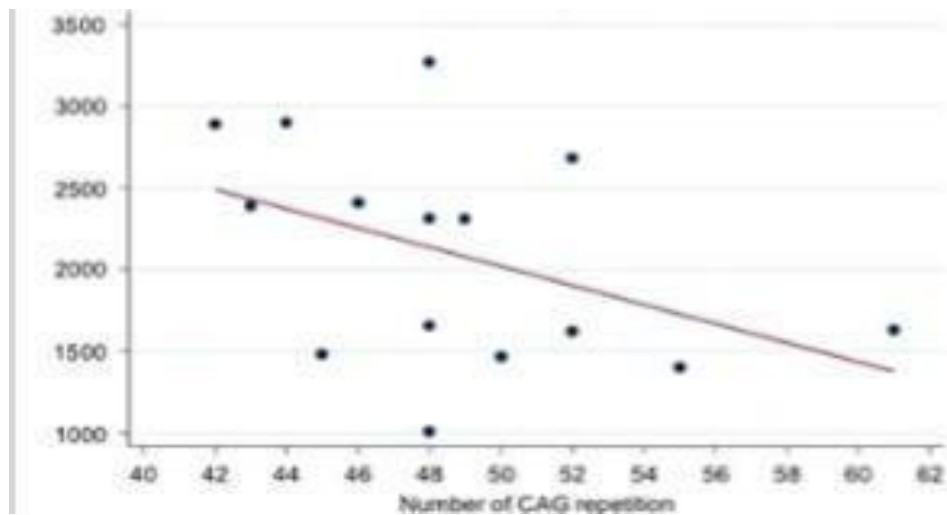
B : taches hypopigmentaires de la rétine périphérique.



C : atrophie maculaire avec aspect en œil de bœuf.

Annexe 3 :

Il existe une corrélation négative entre le nombre des triplets CAG et le nombre des cellules endothéliales :



Annexe 4 : Paramètres des patients atteints d'Ataxie Cérébelleuse :

Patient	Sexe	Age	Origine
1	Femme	48 ans	Djelfa
2	Homme	14 ans	Médéa
3	Homme	11 ans	Médéa
4	Homme	7 ans	Médéa
5	Femme	40 ans	Blida
6	Homme	45 ans	Alger
7	Femme	33 ans	Tipaza
8	Femme	36 ans	Médéa
9	Homme	37 ans	Chlef
10	Homme	37 ans	Béni Slimane
11	Femme	40 ans	Tipaza
12	Homme	55 ans	Médéa
13	Homme	54 ans	Médéa
14	Femme	66 ans	Alger
15	Femme	25 ans	Médéa
16	Femme	30 ans	Médéa
17	Femme	33 ans	Chlef
18	Homme	36 ans	Médéa
19	Homme	48 ans	Khemis Miliana
20	Homme	48 ans	Djelfa
21	Homme	60 ans	Alger
22	Femme	54 ans	Alger
23	Femme	55 ans	Blida
24	Homme	59 ans	Médéa
25	Femme	32 ans	Médéa
26	Homme	29 ans	Chlef
27	Homme	44 ans	Blida
28	Femme	40 ans	Médéa
29	Femme	57 ans	Blida
30	Femme	55 ans	Médéa
31	Femme	33 ans	Médéa
32	Homme	31 ans	Tipaza