

Introduction

Le CANVAS est une affection d'origine héréditaire, caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une neuropathie sensitive et une aréflexie vestibulaire. C'est une maladie à expansion de pentanucléotides de transmission autosomique récessive. Nous rapportons 2 cas atteints de syndrome de CANVAS appartenant à une même fratrie

Observations

- CAS 1 : patient de 53 ans, issu d'un mariage consanguin de premier degré, ayant comme antécédents une constipation chronique et une toux sèche. Il a installé sur 2 ans des troubles de la marche et de l'équilibre s'aggravant à l'obscurité, des troubles de l'élocution, un syndrome sec et des troubles sphinctériens à type d'urgentes. L'examen clinique trouve une dysarthrie cérébelleuse, une ataxie avec élargissement du polygone de sustentation, une légère dysmétrie aux 4 membres et un nystagmus horizontal. Une atteinte de la sensibilité proprioceptive et une abolition des ROT sont également objectivées. La force musculaire et les autres nerfs crâniens sont normaux. L'anamnèse retrouve qu'une de ses sœurs aînées (cas 2), connue diabétique, présente la même symptomatologie, elle est alors invitée à se présenter pour évaluation.
- CAS 2 : patiente de 67 ans qui présente depuis 16 ans des troubles de l'équilibre et de l'élocution, une constipation, une toux sèche et un syndrome sec. L'examen montre une ataxie cérébelleuse, une atteinte sensitive proprioceptive avec aréflexie ostéo-tendineuse.
- Chez les 2 patients, l'IRM montre une légère atrophie cérébelleuse. L'ENMG objective une neuropathie. La vidéonystagmographie (VNG), les épreuves caloriques et la Vidéo-Head Impulse Test (VHIT) sont en faveur d'une aréflexie vestibulaire bilatérale à audiogramme normal. Le bilan biologique est normal.

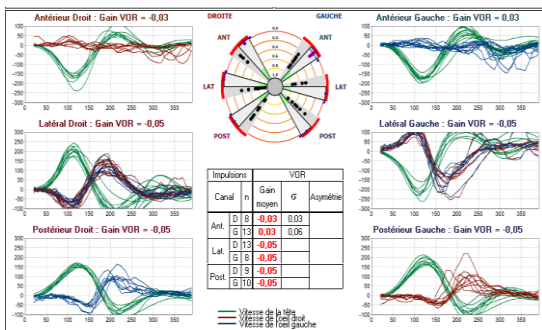


Figure 1 : VHIT du cas 1 : un gain moyen < 1 permet de confirmer une aréflexie vestibulaire

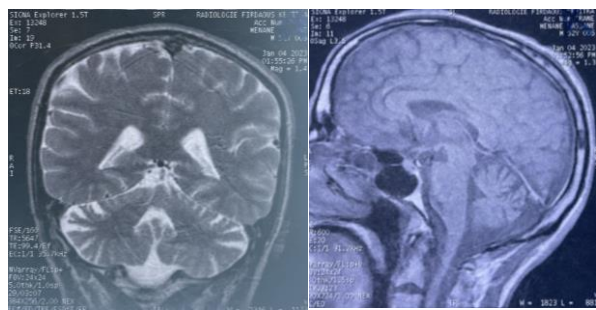


Figure 2 : IRM cérébrale du cas 1 montrant une atrophie cérébelleuse

Discussion

- Le CANVAS est une maladie génétique ataxiante tardive qui a été décrite pour la première fois en 1991. Le gène responsable RFC1 a été mis en évidence en 2019. Il code pour une sous-unité du facteur de réplication C (RFC), qui joue un rôle essentiel dans la réplication et la réparation de l'ADN. Sa mutation conduit à une atteinte des tissus les plus vulnérables, notamment le cervelet et les nerfs périphériques.
- La prévalence varie entre 1:625 et 1:20 000 avec prédominance dans les populations nord-européenne et chinoise. L'âge moyen d'apparition se situe autour de 52 ans.
- Les symptômes neurologiques sont un déséquilibre postural accru dans l'obscurité, des vertiges, des symptômes sensitifs à type de douleurs neuropathiques, une oscillopsie en raison d'une altération du réflexe vestibulo-oculaire. Une dysarthrie, une dysphagie et des symptômes de dysfonctionnement autonome tels que l'hypotension orthostatique, la constipation, la sécheresse buccale et oculaire, les troubles urinaires et érectiles peuvent également se développer. Une toux chronique, conséquence d'une neuropathie vagale, peut précéder de trois décennies les signes neurologiques.
- L'ataxie dans le CANVAS résulte d'une combinaison de troubles posturaux cérébelleux, de déficit proprioceptif et de déficit vestibulaire. Les composantes de cette triade peuvent apparaître à différents moments. Elle est complète dans 69 % des cas. Il s'agit d'une neuropathie isolée dans 15% des cas, de l'association d'une ataxie cérébelleuse à une neuropathie dans 16 % des cas et de l'association d'une aréflexie vestibulaire à une neuropathie dans 6 % des cas.
- L'IRM cérébrale révèle une atrophie cérébelleuse vermiennienne antérieure et dorsale, avec une atrophie hémisphérique prédominante dans les fissures postérosupérieures et horizontales. L'IRM médullaire peut montrer une atrophie et un hypersignal T2 des cordons postérieurs.
- La neuropathie est mise en évidence par un déficit sensitif non-longueur dépendant d'origine axonale à l'ENMG selon des critères établis.
- L'aréflexie vestibulaire sans atteinte cochléaire doit être particulièrement recherchée par des tests ORL spécifiques ; cliniquement, le Head impulse test : apparition d'une secousse de nystagmus compensatrice du déficit au réflexe oculo-vestibulaire et le VHIT qui est plus sensible et anormal de façon bilatérale avec des réponses réduites aux épreuves caloriques.
- Le diagnostic de certitude repose sur la recherche de la mutation du gène RFC1, sous forme d'expansions de pentanucléotides allant à plus de 2000. Dans les séries cliniques, seuls 16% des cas correspondent à une transmission autosomique récessive, 55% des cas étant sporadiques.
- La prise en charge repose sur la rééducation de l'équilibre combinée à une rééducation vestibulaire et sur des traitements symptomatiques des manifestations dysautonomiques.

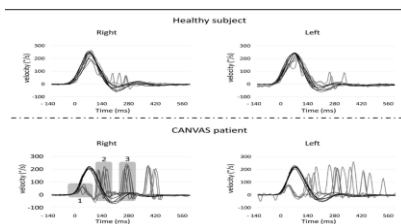


Figure 3 : courbes VHIT comparatives entre sujet normal et sujet CANVAS

Conclusion

Le CANVAS est une cause de plus en plus reconnue d'ataxie tardive complexe, à la fois proprioceptive, vestibulaire et cérébelleuse. Le diagnostic de certitude repose sur la recherche de la mutation du gène RFC1 et la prise en charge est essentiellement symptomatique.

Références

- Kuo SH. Ataxia. Continuum (Minneapolis). 2019 Aug;25(4):1036-1054. doi: 10.1212/CON.0000000000000753. PMID: 31356292; PMCID: PMC7339377.
- Dominik N, Magri S, Currò R, Abati E, Facchini S, Corbetta M, Macpherson H, Di Bella D, Sarto E, Stevanovski I, Chintalapudi SR, Akcimen F, Manini A, Vezgezi E, Quaratesi I, Montgomery KA, Pirola V, Crespan E, Perini C, Grupelli GP, Tomaselli PJ, Marques W; Genomics England Research Consortium; Shaw J, Polke J, Salzano E, Fenu S, Pareyson D, Pisciotta C, Tofaris GK, Nemeth AH, Ealing J, Radunovic A, Kearney S, Kumar KR, Vucic S, Kennerson M, Reilly MM, Houlden H, Deveson I, Tucci A, Taroni F, Cortese A. Normal and pathogenic variation of RFC1 repeat expansions: implications for clinical diagnosis. Brain. 2023 Dec 1;146(12):5060-5069. doi: 10.1093/brain/awad240. Erratum In: Brain. 2024 Feb 1;147(2):e23. PMID: 37450567; PMCID: PMC10689911.
- Dupré M, Hermans R, & Froment Tillé C. Update on Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Bilateral Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). Cerebellum 20, 687-700 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01192-y>
- Szulewicz DJ, McLean CA, MacDougall HG, Roberts L, Storey E, Halmagyi GM. CANVAS an update: clinical presentation, investigation and management. J Vestib Res. 2014;24(5-6):465-74. doi: 10.3233/JVES-140536. PMID: 25564090.
- Cortese A, Currò R, Vezgezi E, Yau WY, Houlden H, Reilly MM. Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): genetic and clinical aspects. Pract Neurol. 2022 Feb;22(1):14-18. doi: 10.1136/practneurol-2020-002822. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34389644.
- Cortese A, Reilly MM, Houlden H. RFC1 CANVAS / Spectrum Disorder. 2020 Nov 25. In: Adam MP, Feldman J, Mirzae GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.