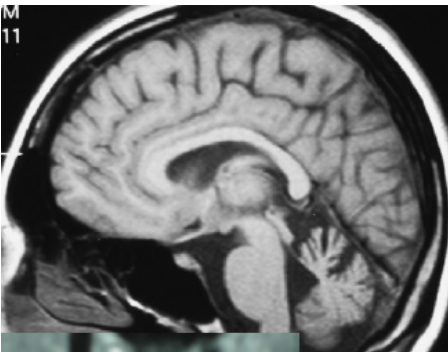


LES ATAXIES CEREBELLEUSES HEREDITAIRES

Prof. Hicham El Otmani

neuro.otmani@gmail.com



Cours 4ème année – 2020/2021

Introduction 1

- Plusieurs dénominations:
 - Ataxies/Dégénérescences/Atrophies
 - Cérébelleuses/Spino-cérébelleuses/Olivo-ponto-cérébelleuses ...
- Un groupe hétérogène de pathologies neurodégénératives
- Dénominateur commun: une ataxie cérébelleuse plus souvent dans un contexte familial.
- Evolution progressive vers un handicap (irréversible)
- Les progrès de la génétique moléculaire ont bouleversé les descriptions classiques cliniques et ont permis d'affiner des classifications, jusque-là partiellement satisfaisantes.

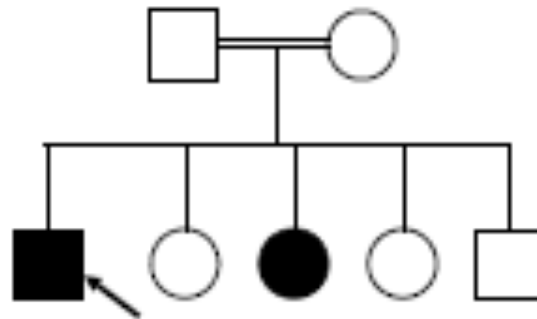
Introduction 2

- Structures touchées:
 - Le cervelet
 - Et/ou colonne postérieure de la moelle épinière
 - Parfois les nerfs périphériques
- Caractérisées par un syndrome cérébelleux
- \pm autres symptômes neurologiques ou extra-neurologiques
- Différents modes de transmission:
 - Autosomiques dominantes ou récessives
 - Autres: Mitochondriale, liées à L'X

Introduction 3

- Les classifications actuellement utilisées sont basées sur:
 - la clinique et
 - le mode de transmission
 - Sont actualisées par les découvertes génétiques récentes.
- Les ataxies héréditaires permanentes:
 - Les atrophies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR)
 - Les atrophies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD)
- Les ataxies héréditaires paroxystiques:
 - Ce sont des canalopathies ioniques du SNC
 - Deux principales pathologies responsables d'une ataxie cérébelleuse paroxystique (durant quelques minutes/heures):
 - Avec Myokimies: Ataxie épisodique type 1 (AE1): mutation canal potassique
 - Avec Nystagmus: Ataxie épisodique type 2 (AE2): mutation canal calcique

Les atrophies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR)



Les atrophies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR)

- L'âge de début: habituellement précoce, dans l'enfance.
- Présence d'une consanguinité des parents (qui sont indemnes)
- La maladie la plus fréquente dans ce groupe: la maladie de Friedreich (FRDA).
- En comparant le tableau clinique de ces maladies avec celui de la FRDA, il est possible de séparer deux sous-groupes d'ACAR : celles ayant un phénotype comparable à la FRDA et celles qui en diffèrent cliniquement.

Les atrophies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR)

- **ACAR de type « Friedreich »**
 - Maladie de Friedreich (et variantes)
 - Ataxie par déficit en vitamine E (AVED)
 - Abêtalipoprotéïnémie ...
- **ACAR de type « non Friedreich »**
 - Ataxie-télangiectasie (AT)
 - Ataxie avec Apraxie Oculomotrice Type 1 (AOA1) et type 2 (AOA2)
 - Autres ...

Les ACAR: Maladie de Friedreich

- C'est la forme la plus fréquente: prévalence de 1/50 000.
- L'âge de début est en moyenne entre 8 et 15 ans
- Les troubles de la marche constituent fréquemment les premiers symptômes de la maladie. Ils sont secondaires à:
 - L'ataxie cérébelleuse
 - L'ataxie proprioceptive (atteinte radiculocordonale postérieure)
 - Les déformations des pieds (pieds creux)
- La progression est lente, avec parfois des phases stationnaires
- La majorité des patients est confinée au fauteuil roulant après 10-15 ans d'évolution.

Maladie de Friedreich: Clinique

- **Incoordination motrice:** dysmétrie, asynergie et adiadicocinésie.
- **Parole:** est lente, maladroite, bredouillée, les phrases se terminent parfois par des éclats de voix explosifs.
- **Force musculaire segmentaire:** longtemps conservée. un déficit moteur est possible dans les stades évolués.
- **Etude des réflexes** Les réflexes ostéotendineux sont abolis dans la grande majorité des cas.
- Le réflexe cutané plantaire se fait en extension (**signe de Babinski**) dans la plupart des cas. C'est habituellement la seule manifestation du syndrome pyramidal

Maladie de Friedreich: Clinique

- **Signes sensitifs:** subjectifs rares et objectifs dominés par l'atteinte de la sensibilité profonde.
- **Troubles intellectuels:** généralement, l'intelligence est normale
- **Syndrome dysmorphique:** fait évoquer le diagnostic.
 - **Pied creux :** existant dans 55 à 80%
 - **Cyphoscoliose:** 60 à 80% des cas s'accroissant rapidement durant les périodes de croissance et entraîne une déformation thoracique et gêne respiratoire.

Maladie de Friedreich: Clinique

- **Sémiologie neurologique typique d'une maladie de Friedreich:**
 - Syndrome cérébelleux,
 - Syndrome radiculo-cordone postérieure (avec aréflexie)
 - Syndrome pyramidal (Signe de Babinski)
 - Syndrome dysmorphique
 - Début avant 25 ans et évolution progressive
- **Variantes de cette maladie (ayant la même mutation):**
 - Maladie de Friedreich avec des reflexes OT conservés
 - Formes débutant après 25 ans (*LOFA = Late Onset Friedreich Ataxia*)

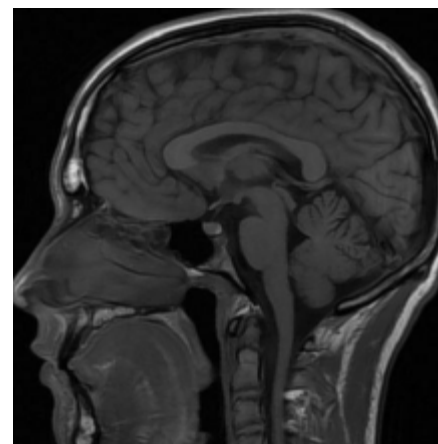
Maladie de Friedreich: Atteinte extra-neurologique

- **Atteinte cardiaque:** un des éléments fréquents et caractéristiques de la maladie, peut être grave, mettant en jeu le pronostic vital (troubles de conduction/rythme et cardiomyopathie)
 - Le tiers des sujets ont des manifestations cliniques
 - 80 à 90 % des anomalies électrocardiographiques
- **Troubles endocriniens:** un diabète s'observe dans 10% à 20 % des cas.

Maladie de Friedreich:

Examens utiles

- **L'électroneuromyogramme (ENMG):** objective une neuropathie sensitive axonale quasi constante
- **Imagerie cérébrale** particulièrement l'IRM:
 - Une atrophie de la partie supérieure de la moelle cervicale
 - Une atrophie du tronc cérébral et/ou du cervelet possible
- **Autres:**
 - Bilan cardiaque
 - Dosage de la vitamine E (voir AVED)
 - Bilan orthopédique, respiratoire....



Maladie de Friedreich: Confirmation génétique

- Mutation du gène **X25** Localisé sur le bras long du chromosome 9, codant pour la frataxine
- La frataxine est une protéine localisée dans les mitochondries et sa perte de fonction entraîne une accumulation anormale de fer dans la matrice mitochondriale des cellules nerveuses (mort cellulaire)

Maladie de Friedreich:

Prise en charge

- Idébénone (Mnesis = Coenzyme Q10) améliore l'atteinte cardiaque (peut-être aussi neurologique à fortes doses)
- Rééducation +++
- PEC des déformations, de l'atteinte respiratoire
- PEC psychologique

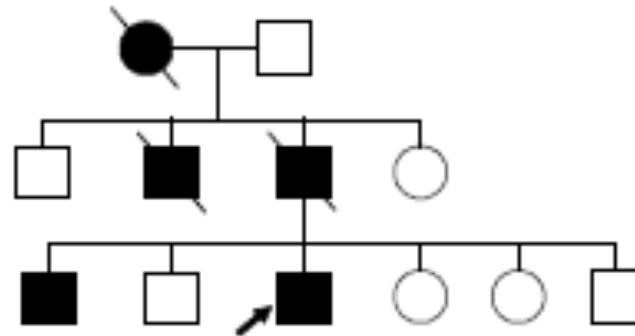
Ataxie avec déficit en vitamine E (AVED)

- Tableau clinique comparable à celui de la maladie de Friedreich.
- L'âge de début se situe dans l'enfance ou l'adolescence.
- Par rapport à une maladie de Friedreich:
 - L'association à une rétinite pigmentaire est fréquente.
 - L'atteinte cardiaque est bien plus rare
 - La neuropathie sensitive est plus rare
 - Un tremblement du chef dans 30% des cas est très caractéristique
- La concentration plasmatique de vitamine E est effondrée ++
- Génétique: mutations dans le gène codant pour le transporteur de l' α -tocophérol (α -TTP) sur le chromosome 8q13.
- Le traitement substitutif à vie (5 à 10 mg/kg deux fois par jour de vitamine E) permet une amélioration du tableau neurologique .

Ataxie Télangiectasie (AT)

- Début souvent avant 4 ans
- Ataxie cérébelleuse, apraxie oculomotrice (difficultés d'orienter le regard vers une cible) et mouvements anormaux
- Télangiectasies conjonctivales
- Biologie:
 - élévation de l'alpha foeto-Protéine (AFP)
 - déficit immunitaire humoral
- Susceptibilité aux infections et aux hémopathies
- Mutation du gène ATM (*AT mutated*)

Les Atrophies Cérébelleuses Autosomiques Dominantes (ACAD)



Atrophies Cérébelleuses Autosomiques Dominantes = Les ACAD

- Constituent un groupe très hétérogène de pathologies affectant le cervelet et ses voies afférentes et efférentes.
- Les découvertes génétiques ont permis de préciser la classification actuellement utilisée.
- La prévalence est comprise entre 5 et 10/100 000.
- Les premiers signes de la maladie débutent en moyenne vers la troisième ou la quatrième décennie
- L'évolution se traduit par l'aggravation lente du syndrome cérébelleux (touchant la marche, la parole, puis les membres supérieurs) et par l'apparition d'autres signes neurologiques.

Les ACAD: 3 types cliniques

(classification de *Harding*)

- **Type I:** Ataxie cérébelleuse associée à d'autres signes neurologiques (cognitifs, mouvements anormaux, épilepsie...)
- **Type II:** Comme le type I mais en plus d'une dégénérescence pigmentaire de la macula
- **Type III:** Ataxie cérébelleuse pure (lentement évolutive)
- Caractérisées par un phénomène d'anticipation: phénotype plus précoce et plus sévère chez les descendants
- Génétique: Grands progrès mais complexité (une quarantaine): Les locis mutés sont désignés par **SCA** (*Spino Cereballar Ataxia*)

Les ACAD: CLASSIFICATION GÉNÉTIQUE (SCA)

Autosomal Dominant Ataxias	Neurologic phenotype (Gait ataxia is a constant feature)	Triplet Repeat size	Gene locus gene product				
Spinocerebellar ataxia-1 (SCA-1)	Peripheral neuropathy, Pyramidal signs, Ophthalmoparesis	CAG expansion 39-83 (6-36 normal range)	6p23 Ataxin-1 (ATXN1)	Spinocerebellar ataxia-19 (SCA-19)	Slowly progressive ataxia, hyporeflexia, Cognitive decline Myoclonus tremor	—	1p21-q21
Spinocerebellar ataxia-2 (SCA-2)	Abnormal ocular saccades Hyporeflexia, dementia Peripheral neuropathy, less frequent extrapyramidal findings	CAG expansion 34-400 (15-31 normal range)	12q24.1 Ataxin-2 (ATXN2)	Spinocerebellar ataxia-20 (SCA-20)	Dysarthria Dystonia Calcification of dentate nucleus	—	11p13-q11
Spinocerebellar ataxia-3 (SCA-3) / (MJ disease)	Pyramidal, extrapyramidal, and ocular movement abnormalities, amyotrophy and sensory neuropathy	CAG expansion 53-86 (<47 normal range)	14q21 Ataxin-3 (ATXN3)	Spinocerebellar ataxia-21 (SCA-21)	Mild ataxia and cognitive delay Extrapyramidal features, hyporeflexia	—	7p21-p15.1 TMEM240
Spinocerebellar ataxia-4 (SCA-4)	Sensory axonal neuropathy and pyramidal signs	16q22.1 Secretory carrier associated membrane protein 4 (SCA4)	11p13, mutation in SPTBN2 gene-	Spinocerebellar ataxia-22 (SCA-22)	Gradual onset slow progression, pure ataxia, nystagmus and dysarthria	—	1p21-q23
Spinocerebellar ataxia-5 (SCA-5)	Early onset, relatively pure cerebellar ataxia with dysarthria Slow progression	CAG expansion 20-33 (<18 normal range)	19p13 altered 1A subunit of the voltage dependent calcium channel (CACNA1A)	Spinocerebellar ataxia-23 (SCA-23)	Ataxia of late onset, slow progression Sensory loss, vibration loss	—	20p13-p12.3
Spinocerebellar ataxia-6 (SCA-6)	Slowly progressive, pure cerebellar ataxia with dysarthria, nystagmus, occasional mild sensory loss	CAG expansion 37->300 (4-35 normal range)	3p14.1-p12 Ataxin-7, 13q21	Spinocerebellar ataxia-25 (SCA-25)	Severe sensory neuropathy, gastro-intestinal symptoms	—	2p21-q15
Spinocerebellar ataxia-7 (SCA-7)	Visual loss retinal degeneration, dysarthria, variable pyramidal sign	CTG expansion 100-250 (15-52 normal range)	KLHL1AS	Spinocerebellar ataxia-26 (SCA-26)	Dysarthria Ocular pursuit abnormalities	—	19p13.3
Spinocerebellar ataxia-8 (SCA-8)	Hyperreflexia, spasticity Impaired vibration sense	ATTCT expansion 280->4500 (10-22 normal range)	22q13 Ataxin-10 (ATXN10)	Spinocerebellar ataxia-27 (SCA-27)	Gait and limb ataxia, tremors Orofacial dyskinesias Behavioral outbursts	Fibroblast Growth Factor 14 related Truncating mutations	13q34
Spinocerebellar ataxia-10 (SCA-10)	Frequent seizures, neuropathy	15q14-q21.3 SCA11		Spinocerebellar ataxia-28 (SCA-28)	Ophthalmoparesis, hyper-reflexia		18p11.22-q11.2
Spinocerebellar ataxia-11 (SCA-11)	Rare Slowly progressive mild ataxia	5q31 Serine Threonine Protein phosphatase 2A PPP2R2B Gene-gene product		Spinocerebellar ataxia-29 (SCA-29)	Early onset non-progressive ataxia, vermian hypoplasia		18p11.22-q11.2
Spinocerebellar ataxia-12 (SCA-12)	Tremor at onset, Late dementia	Non coding CAG expansion 45-63 (7-31 normal range)		Spinocerebellar ataxia-30 (SCA-30)	Mild lower limb hyper reflexia, hypermetric saccades with normal vestibulocular reflex		4q34.3-q35.1
Autosomal Dominant Ataxias	Neurologic phenotype (Gait ataxia is a constant feature)	Triplet Repeat size		Spinocerebellar ataxia-31 (SCA-31)	Progressive sensorineural hearing impairment,	(TGAA)n repeat insertion	16q22.1 BEAN
Spinocerebellar ataxia-13 (SCA-13)	Childhood onset Associated cognitive delay Short stature	—	19q13.3-q14.4 KCNK3 gene	Spinocerebellar ataxia-32 (SCA-32)	Cognitive impairment: Especially with disease onset < 40 years, Azoospermia: Infertile males		7q32-q33
Spinocerebellar ataxia-14 (SCA-14)	Facial myokymia Eye movement abnormalities Axial myoclonus, dystonia, vibratory loss	—	19q13.4 Protein kinase C gamma type (PRKC)	Spinocerebellar ataxia-35 (SCA-35)	Onset age: 5th decade Ocular dysmetria, Saccades: Slow in few patients, Sensory: Position sense reduced in 30%	Missense mutation	TGM6 20p13
Spinocerebellar ataxia-15 (SCA-15)	Late onset can be pure ataxia Pure ataxia with slow progression	—	3p24.2-3 pter	Spinocerebellar ataxia-36 (SCA-36)	Muscle atrophy: Tongue & Proximal, Reflexes: Tendon- Increased legs & arms, not jaw, Plantar: Flexor	GGCCTG intonic repeat expansion	NOP56
Spinocerebellar ataxia-16 (SCA-16)	Pure ataxia, dysarthria Head Tremor	—	3p26.2pter	Spinocerebellar ataxia linked to 16q22		Mutation in the puratrophin gene	16q22
Spinocerebellar ataxia-17 (SCA-17)	Ataxia Pyramidal signs, extrapyramidal sign Dementia, widespread cerebellar and cerebral atrophy	CAG expansion 63 (25-42 repeats normal range)	6q27 TATA-box Binding protein	Dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA)	Chorea, seizures, myoclonus, and dementia	Triplet repeat expansion leads to altered protein product	12p13.31 Atrophin-1 with
Spinocerebellar ataxia-18 (SCA-18)	Ataxia Sensorimotor neuropathy	—	7q22-q32				

Lorsque le syndrome cérébelleux est sporadique (pas de contexte familial clair) et à fortiori s'il est récent ou d'aggravation rapide: Penser aux atteintes cérébelleuses acquises +++

- **Causes toxiques:** Alcoolisme chronique, médicaments (phénytoïne, lithium), Toxiques industriels (mercure, toluène, plomb..)
- **Causes carencielles :** Vitamines E, B1, B9, B12
- **Affections inflammatoires:** Maladie coeliaque, Maladie de Behçet
Syndrome de Gougerot Sjogren....
- **Affections paranéoplasiques:** Cancers gynécologiques chez la femme (anticorps anti Yo) et carcinome pulmonaire à petites cellules chez l'homme (anticorps anti Hu)
- **Cérébellites** infectieuses et post infectieuse (+++)
- **Autres:** Tumeurs, malformations de la charnière cervico-occipitale, SEP... (détectés par l'imagerie)