

Ataxies cérébelleuses & Spinocérébelleuses

M.C. CHEKKOUR

Définitions

Ataxie:

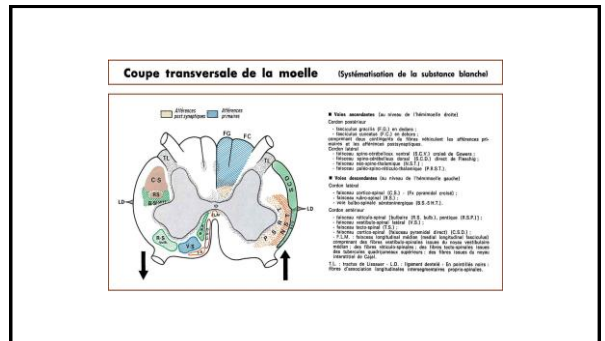
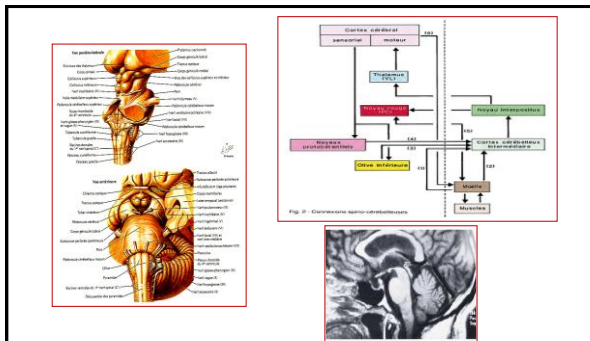
- Du grec *ataxiā*, absence d'ordre = désordre
- Trouble de la **coordination** qui, en dehors de toute atteinte de la force Mx, affecte la direction et l'amplitude du mvt volontaire et perturbe les [Mx], volontaires ou réflexes, nécessaires aux **ajustements posturaux** et au maintien de la **station debout**.

- **Équilibre** est la faculté qu'a l'être humain de se maintenir en station verticale.
- **Coordination** est l'harmonie des gestes qui permet la réalisation d'actes précis et adaptés à un but.

Ataxie : est une perturbation de l'équilibre et de la coordination motrice

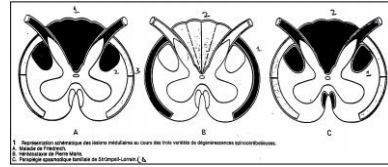
Atteinte des systèmes de coordination des mouvements et de la statique:

- Ataxie proprioceptive (Sensibilité profonde)
- Ataxie cérébelleuse: Incoordination cérébelleuse
- Ataxie vestibulaire ou labyrinthique = Instabilité (ou déséquilibre) vestibulaire.



Nous séparons traditionnellement :

- AC héréditaires:** (Certaines, appelées autrefois hérédo-dégénérescences cérébelleuses & spinocérébelleuses)
 - ACAR
 - ACAD
 - Autres mode de transmission
- AC acquises:**
 - AC II^{res}
 - AC I^{res} Sporadiques



Efforts classification:

- Harding/ Clinique + Héritéité, puis
- Génétique moléculaire: Approche simple & rationnelle. Bouleversé les descriptions classiques cliniques, métaboliques et anatomopathologiques

ACAR

- AC signe prédominant
- Début: Δble, habituellement précoce, dans l'enfance
- Affectent SNC & SNP, parfois ×système
- Sévérité Δble
- Hétérogénéité clinique et génétique
 - 2 Groupes:
 - Phénotype FRDA
 - Phénotype Non FRDA
- Classification physiopathologique:

	Prévalence	Locus	Gène	Protéine
ACAR par dysfonctionnement mitochondrial				
Maladie de Friedreich	1/50 000	9q13	<i>FXN</i>	Fritaxine
Syndrome ataxique récessif mitochondrial (MIRAS)	Très rare	15q26	<i>POLG</i>	Polyomérase γ
Ataxie spinocérébelleuse infantile (IOSCA)	Exceptionnelle	10q24	<i>C10orf2</i>	Twinkle
Ataxie cérébelleuse récessive autosomique type 2 (ACAR2 ou SCAR9)	Exceptionnelle	1q42	<i>ADCK3</i>	Kinase mitochondriale
ACAR métaboliques				
Ataxie par déficit en vitamine E (AVED)	Exceptionnelle	8q13	<i>α-TTP</i>	α-tocophérol
Abetalipoprotéïnémie	Exceptionnelle	4q22-24	<i>MTP</i>	Protéine de transfert des TG microsomaux
Maladie de Refsum	Exceptionnelle	10p13	<i>PHYH</i>	Phytanoyl CoA hydroxylase
		6q25	<i>PEX7</i>	Peroxisine 7
Xanthomatose cérébrotendineuse (XCT)	Exceptionnelle	2q35	<i>CTP27A1</i>	Sous-unité 27 polypeptide 1 du cytochrome P450
Maladie de Tay-Sachs tardive	Exceptionnelle	15q23-24	Hex A	B-hexosaminidase A et AB
		5q31-33	Hex AB	
Ataxie de type FHARC	Exceptionnelle	20p11	<i>ABHD12</i>	Protéine contenant un domaine hydrolase AB

ACAR par défaut de réparation de l'ADN				
Ataxie-sélangectasie	1/40 à 1/100 000	11q23	<i>ATM</i>	ATM
Ataxie-sélangectasie-Ble	Exceptionnelle	11q21	<i>MRE11</i>	Protéine de réparation des cassures de l'ADN double-brin
Ataxie avec apraxie oculomotrice type 1	Rare	9q13	<i>APTX</i>	Apraxatine
Ataxie avec apraxie oculomotrice type 2	Rare	9q34	<i>SETX</i>	Séxtaxine
Ataxie spinocérébelleuse plus neuropathie 1 (SCAN1)	Exceptionnelle	14q31	<i>TDP1</i>	Tyrosyl-phosphodiérase
ACAR liés à d'autres mécatomes				
Ataxie spastique récessive autosomique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	Rare	13q11-12	<i>SACS</i>	Sac sine
Ataxie cérébelleuse récessive autosomique type 1 (ACAR1 ou SCAR8)	Exceptionnelle	6q25	<i>SYNE1</i>	Protéine de l'enveloppe nucléaire synaptique
Ataxie cérébelleuse récessive autosomique type 1 (ACAR10 ou SCAR10)	Trois familles	3p22	<i>ANO10</i>	Anoctamine 10
Ataxie cérébelleuse récessive autosomique type 1 (ACAR11 ou SCAR11)	Une famille	1q32	<i>SYT14</i>	Synaptotagmine 14
Ataxie cérébelleuse à début précoce et réflexes conservés (EOCA)	1/100 000	?	?	?
FHARC: peripheral neuropathy, hearing loss, ataxia with cerebellar atrophy, retinitis pigmentosa and cataract; TG: triglycérides; ADN: acide désoxyribonucléique.				

Maladie de Friedreich

- AC la + Fr. Prév 1/50 000
- Décrite en 1863 par Friedreich
- Clairement individualisée (apparente homogénéité phénotypique)
 - Critères cliniques diagnostiques définis
 - Lésions anatomiques caractéristiques
- Test diagnostique génétique a permis de cerner ses différentes présentations et d'étendre le spectre de son expression clinique.

- Début précoce: 8-15y [18m-25y]
 ∃ F. Tardives > 30y (Late-Onset Friedreich Ataxia [LOFA])
- Majorité sont confinés au fauteuil roulant après 10 à 15 ans d'évolution
- Âge de décès moyen: 35 à 50 ans

Signes cliniques FRDA

Marche ataxique	Ataxie des membres	Hypopallesthésie distale	aROT
Faiblesse Mx MI	Signe de BBS	Anom. Sphincter	
Dysarthrie			
↓AV	Perte auditive		
Scoliose	Pieds creux	Diabète	Myocardiopathie

■ Signes prépondérants mais pas toujours présents, même après 05 ans d'évolution



- > **EMG/PES:** Neuropathie Axonale à prédominance sensitive. ≈ Cste, non évolutive + Att. cordons postérieurs.
- > **IRM:** Atrophie de la moelle cervicale >
 +/- : Atrophie TC et/ou Cervelet (vermis, tardive), élargissement V4.
- > **Anatomopathologie:**
 - Dégénérescence constante des cordons postérieurs et des faisceaux spinocérébelleux, plus sévère dans la moelle cervicale, et accompagnée d'une atrophie des cordons postérieurs.
 - Dégénérescence du Fx Δ, + marquée en région lombaire.

> Génétique moléculaire:

- Gène FXN, localisé sur le bras long chr 9q13 (sur partie centromérique) code pour:
- Frataxine Pr mitochondriale de 210 aa, codée/nyx, perturbe l'entrée de composés de Fe et de S dans la matrice mitochondriale
- 95% des patients FRDA sont homozygotes pour une Ampl de 150-1000 triplets **GAA** dans le 1^{er} intron de FXN (7-25 population générale)
- Perte de fonction Frataxine:
 - Accumulation aNle de Fer dans la matrice mitochondriale
 - Altération:
 - Respiration.
 - Assemblage des complexes Fe-S.
 - Maintien correct du niveau d'oxydoréduction.



> Perspectives thérapeutiques:

- **Idébénone** (5 mg/kg/j en 3 prises): 130-40% de l'épaisseur des parois cardiaques hypertrophiées, chez trois jeunes malades, après seulement quelques mois de traitement. Essais à grande échelle, action sur les signes neuro, en cours (30-45 mg/kg/j)
- En cours d'évaluation
 - Molécules augmentant le niveau d'expression de Frataxine
 - Antioxydants (Pioglitazone)
 - Chélateurs Fe (Défériprone)

AVED

- Décrite pour la première fois par BURK et al (1981)
- Phénotype comparable à celui de FDRA avec quelques différences

	FRDA	AVED
Atteinte cardiaque	33,33%	10,52%
Tremblement du chef	38,09%	57,89%
Mvmts choréodystoniques	-	Décrits (3)
Diabète	14,28 (ou au moins Intol. G)	-
Neuropathie sensitive	sévère	Mineure

- Mutation: Gène codant le transporteur de l' α -tocopherol (α -TTP), 8q13
- Dosage Vit E plasmatique: effondrée
- Traitement: Vitamine E 800-1200 mg/j

ACAD

- > 30 entités différentes
- Prévalence: 2-5/10⁵
- Classification moléculaire & Principaux signes cliniques:

Mdte	Chr	G/I	Mutation	Signes cliniques principaux
Gènes connus				
Expansions CAG/polyglutamine codantes				
SCA1	6p23	ATXN1	Exp. CAG	* systémique, spasticité
SCA2	12q24	ATXN2	=	* systémique : saccades lentes, PNP, tremblement de repos, myoclonies, démence
SCA3	14q24.3-q31	MJD1	=	* systémique : diplopie, nystagmus, PNP, signes Δ , parkinsonisme, dystonie, rigidité
SCA6	19p13	CACNA1A	=	Relativement pure
SCA7	3p21.1-p12	ATXN7	=	↓ AV, signes Δ
SCA17	3p21.1-p12	TBP	=	* systémique, démence, Stômes psychiatriques, spasticité, parkinsonisme, dystonie, chorée
DRPLA	12p13.31	ATN1	+	* systémique : démence, épilepsie, myoclonies, chorée, dystonie

Expansions non codantes

SCA8	13q21	ATXN808	Transcription bidirectionnelle (CTG non codant et CAG codant)	Pure
SCA1	22q13	E46L	Expansion ATTCT	Pure \pm épilepsie
SCA12	5q31-q33	PPP2R2B	Expansion CAG	
SCA31	16q21	BEAN-TK2	Expansion TGGAA	* systémique : tremblement, signes pyramidaux, parkinsonisme, démence

Mutations conventionnelles

SCA5	11q13	SPTBN2	Faux sens, dél en phase	Pure
SCA11	15q15.2	TBKB2	DCL	Pure \pm dysarthrie, troubles de la déglutition
SCA13	19q13.3-13.4	KCNC3	Faux-sens	Retard mental
SCA14	19q13.4	PKCG	Faux-sens	Pure \pm myoclonies, tremblement, atteinte cognitive
SCA15/16	3p26-p25	ITPR1	Faux-sens, dél	Pure \pm atteinte cognitive, signes pyramidaux
SCA20	11p13-q11	Large dupl.	Duplication	Pure \pm dysarthrie, dysphonie spasmodique, tremblement
SCA27	13q34	FGF14	Faux-sens, DCL	Début précoce, tremblement d'attitude, dyskinesies, PNP, troubles cognitifs
SCA28	18p11	AFG3L2	Faux-sens	Ophtalmoplégie, ptosis, signes pyramidaux

Autres loci

SCA4	16q22.1	-	-	Neuropathie sensitive, signes pyramidaux
SCA18	7q22-q32	-	-	Neuropathie sensitive et motrice
SCA19/22	1p21-q21	-	-	Retard mental
SCA21	7p21.3-p15.1	-	-	Retard mental
SCA23	20p13-p12.3	-	-	Pure \pm dysarthrie, saccades lentes
SCA25	2p21-p13	-	-	Neuropathie sensitive
SCA26	19p13.3	-	-	Pure
SCA30	4q34.3-q35.1	-	-	Pure
SCA34	6q13-16.1	-	-	Pure \pm érythrokratodermie

AC ACQUISES

AC II^{es}

Groupe hétérogène

Interrogatoire + Ex. clq: essentielles pour la démarche diagnostique: suspecter une origine II^{re} et orienter le dgc étiologique

- Survenue tardive des troubles cérébelleux
- Absence ANTCD₁
- ANTCD₂ évocateurs
- Ass autres troubles neurologiques

Principales causes d'atrophies cérébelleuses II^{es}

Syndromes principaux	Étiologies
Syndromes toxiques <i>+ Fr</i>	Alcoolisme chronique Médicaments (PHT, Li, cytarabine) Toxiques industriels et environnementaux (Hg, toluène, Pb, CO, Br, TI)
Syndromes carenciels	Vitamines E, B1, B9, B12
Affections inflammatoires	Maladie œdémaque Maladie de Behçet, SEP LED Maladie de Wegener Ac antiglutamate décarboxylase Ac antiR du glutamate
Affections paranéoplasiques (atrophies cérébelleuses associées ou non à des anticorps antineuronaux) <i>Évolution subaiguë</i>	Anti-Yo, Ri, Hu, Tr, GluR1, CV2/CRMP5, CCVD, Amphiphysine, ZIC4, Ma1
Atteintes infectieuses et post-infectieuses par des agents conventionnels	Infections virales, bactériennes, parasitaires

Atteintes infectieuses par des agents non conventionnels

Formes sporadiques de maladies de Creutzfeldt-Jakob
Formes acquises et iatrogènes de maladies de Creutzfeldt-Jakob

Autres causes secondaires

Hypothyroïdie
Hyperthermie maligne
Atrophies croisées
Épilepsie
Hémosidérose marginale
Dégénérescence hépato-cérébrale (Mn)

AC ACQUISES

AC I^{es} Sporadiques

- AC tardives de l'adulte ^{ivement} dégénératives en dehors de tout contexte familial

Autres causes primitives

Démences de type Alzheimer et
Syndrome de Down
AMS-C
Vieillessement

спасибо 谢谢
GRACIAS
THANK YOU
ありがとうございます **MERCI**
DANKE धन्यवाद
شكراً **OBRIGADO**