



Protocole de diagnostic des Ataxies Spinocérébelleuses
proposé par la NAF (National Ataxia Foundation) Minneapolis
Minnesota, USA

Titre original : Evaluation and Management of Ataxic Disorders – An
overview for physicians

Susan.L.Perlman, M.N for the National Ataxia Foundation (NAF)

Evaluation et gestion des troubles ataxiques
pour le corps médical

Mai 2019

Préambule de l'association Connaître les Syndrômes Cérébelleux (CSC)

Madame, Monsieur, Chers Adhérents,

Ce document a été rédigé par la Docteure Susan.L.Perlman à la demande de la [National Ataxia Foundation](#) (NAF) située à Minneapolis dans le Minnesota USA. Il a pour objet de mettre à la disposition du corps médical américain une méthodologie facilitant le diagnostic des ataxies spinocérébelleuses. La NAF et Mme la Docteure Perlman nous ont donné gracieusement leur accord pour que nous diffusions la traduction française de ce document à nos adhérents et aux médecins généralistes. Les adhérents et le Conseil d'Administration de CSC « Connaître les Syndrômes Cérébelleux » leur adressent leurs remerciements les plus chaleureux.

La traduction en français a été gracieusement assurée par Madame Marie-Hélène Bassant, chercheur en neuro-physiologie, en retraite, membre de l'association ScienceSAs/Inserm : CSC lui adresse ses remerciements les plus chaleureux.

Notre espoir est que ce document contribue à réduire l'errance de diagnostic qui concerne encore 25% de nos adhérents qui ont une ataxie génétique à transmission dominante sans que son origine n'ait encore été identifiée.

Quant à ceux touchés par une ataxie à transmission récessive, l'algorithme du Professeur Mathieu ANHEIM des hôpitaux de Strasbourg contribue à réduire cette errance de diagnostic.

Restent les 25% d'adhérents toujours en errance de diagnostic pour lesquels nous n'avons toujours pas de moyens de savoir si leur ataxie a pour origine la génétique, des facteurs environnementaux, ou leurs conditions de vie, ou une autre cause.

Le Conseil d'Administration de l'association CSC invite chaque adhérent à remettre ce document à son médecin de famille, que votre ataxie ait ou pas été identifiée. Vous pouvez le faire sous forme papier en l'imprimant vous-même ou en lui adressant par courriel.

Croyez au dévouement de votre conseil d'administration et des autres bénévoles de CSC.

Hubert Bœuf, Mai 2019

Evaluation et gestion des **troubles ataxiques**.

Une revue pour le corps médical

Susan L. PERLMAN

National Ataxia foundation, Mineapolis, Michigan, USA.

Préface.

Ce livre a pour objectif d'informer et de guider les familles et les médecins qui sont amenés à prendre en charge des patients présentant des symptômes ataxiques ou qui ont été diagnostiqués comme ataxiques.

Le but de ce livre est triple : 1) Fournir des pratiques pour les soins de santé avec un vocabulaire qui aide à comprendre ce qu'est et ce que n'est pas l'ataxie ; 2) Fournir des protocoles pour définir les types d'ataxie et leurs causes ; 3) Fournir des éléments utiles dans le conseil et la prise en charge des patients ataxiques.

Familles et médecins sont découragés de voir que des progrès exponentiels sont faits dans la compréhension de la physiopathologie de troubles complexes mais que si peu de choses soient disponibles pour fournir un traitement qui soit réellement au bénéfice des patients.

Le traitement actuel des ataxies cérébelleuses reste avant tout centré sur la « neuro réhabilitation » : activités physiques et relationnelles, travail sur la parole et la déglutition ; s'y ajoutent l'équipement adapté, l'entraînement pour une motricité sûre, des conseils de nutrition et une prise en charge psychologique. Enfin, des bénéfices modestes peuvent être obtenus avec des médicaments symptomatiques.

Même dans une situation où il semble qu'on a peu à offrir, partager les informations, en chercher de nouvelles peut apporter de la force et des encouragements aux patients et à leurs familles, ce qui constitue la base d'une réelle relation thérapeutique.

Introduction

L'ataxie se caractérise par une incoordination des mouvements et une maladresse qui ne résulte pas d'une faiblesse musculaire. Elle a pour origine des dysfonctionnements qui touchent le cervelet, le système vestibulaire et le système sensoriel proprioceptif (fibres larges/ colonne postérieure de la moelle épinière). L'ataxie cérébelleuse est due à des lésions du cervelet ou de ses connexions afférentes et efférentes dans les pédoncules cérébelleux, le noyau rouge, le pont, la medula ou la moelle épinière. Une lésion du cervelet unilatérale cause une ataxie ipsilatérale. Du fait des connexions croisées entre le cortex frontal et le cervelet, une maladie frontale unilatérale peut donner les mêmes signes qu'une lésion cérébelleuse controlatérale.

Evaluation du patient ataxique

Caractéristiques de l'ataxie.

L'**ataxie cérébelleuse** entraîne des irrégularités dans la fréquence, le rythme, l'amplitude et la force des mouvements volontaires, particulièrement à l'amorce et à la fin du mouvement, ce qui provoque des trajectoires irrégulières (*dysnergies*), un tremblement terminal et des dépassements (*dysmétries*) du placement des membres. La parole et l'articulation sont affectées et le contrôle de la respiration perd sa régularité. On note aussi des difficultés pour avaler, voire des blocages. Des troubles de même type affectent la motricité oculaire : poursuite saccadée, nystagmus, dépassements et dysmétries du mouvement de l'œil. Les muscles perdent du tonus, du fait d'un mauvais maintien des postures, et sont moins à même de corriger les mouvements excessifs. La position du tronc est instable ; les pieds se tiennent plus écartés que nécessaire en position debout ou pendant la marche, ce qui provoque une démarche titubante ; la capacité à se tenir sur un pied ou à marcher sur une ligne droite est diminuée. L'atteinte des connexions entre le cervelet, les noyaux moteurs du tronc cérébral ou ceux du système vestibulaires entraîne une sensation d'étourdissement ou l'impression de mouvements de l'environnement.

L'**ataxie vestibulaire** se caractérise par un vertige marqué (sensations que l'environnement tourne) et peut causer un défaut de placement des membres, mais il n'y a pas d'atteinte de la parole.

L'**ataxie sensorielle** ne montre pas de vertige ou d'étourdissement, n'affecte pas la parole ; elle s'aggrave quand les yeux sont fermés et s'accompagne d'une perte de la sensation des positions du corps.

L'influence du cervelet s'exerce de façon ipsilatérale (l'hémisphère cérébelleux droit contrôle le côté droit du corps) et dans le cervelet il existe des régions qui ont un rôle particulier. Le cervelet médian contrôle la démarche, la stabilité de la tête et du tronc et les mouvements des yeux. Les hémisphères cérébelleux contrôlent le tonus des membres et leur coordination ainsi que les mouvements des yeux et la parole. Les signes cérébelleux, au cours de l'examen clinique, peuvent aider à déterminer si la situation vient d'une atteinte unilatérale ou implique l'ensemble du cervelet et si une région particulière du cervelet est touchée (vermis, faisceaux efférents, lobe flocculo-nodulaire etc.). Ainsi, certaines étiologies deviennent plus probables.

Typiquement, les **ataxies d'origines génétiques** ont un début insidieux et une évolution relativement lente (de mois à années). Elles progressent symétriquement, affectant les deux côtés du corps. Elles se déplacent des jambes vers les bras ou de la ligne médiane (tronc/démarche) vers les structures hémisphériques (membres) et, pour finir, vers les voies de sorties profondes dont l'atteinte génère des tremblements. Des **ataxies acquises** peuvent être d'apparition plus brutale et d'évolution plus rapide (de semaines à mois) et être asymétriques ou franchement focalisées. Une apparition brutale sans progression ultérieures suggère un incident unique (blessure, attaque, hémorragie, anoxie). Un établissement subaigu avec progression suggère des processus infectieux, inflammatoires ou immunitaires, des troubles métaboliques ou toxiques, ou un effet néoplastique massif.

Les phénotypes basiques des ataxies.

Il y a 7 phénotypes basiques :

- les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes/ataxies spinocérébelleuses (SCA)
- Les syndromes de type ataxie de Friedreich.

- Les ataxies cérébelleuses d'apparition précoce
- Les syndromes mitochondriaux

Table 1. CAUSES IDENTIFIABLES DES ATAXIES NON GENETIQUES	
Type	Causes
Congénital	Développementales
Lésion massive de type spécifique	Tumeur, kyste, anévrisme, hématome, abcès, hydrocéphalie avec pression normale ou obstruction partielle
Vasculaire	Attaque, hémorragie, atteinte vasculaire sous corticale
Infectieux, post-infectieux, post-vaccinal	Anthrax ; Epstein-Barr ; entérovirus ; HIV ; HTLV ; maladie à prions ; maladie de Lyme ; syphilis ; rougeole ; rubéole ; varicelle ; leucoencéphalopathie multifocale progressive
Post anoxique, post hyperthermique, post traumatique	
Epilepsie chronique	
Métabolique	Déficiences aiguës en thiamine (B1) ; déficiences chroniques en vitamines B12 et E ; hyperthyroïdie auto immune et hypothyroïdie
Toxique <i>médicaments</i>	Amiodarone, cytosine arabinoside, 5-fluorouracil, lithium, acide valproïque et autres
<i>Environnement</i>	Acrylamine, alcool, solvants organiques, plomb/mercure/ étain organiques, bismuth inorganique/mercure/thalium
Origine immunologique	Maladie de Behçet, artérite à cellules géantes, lupus et autres
<i>Vasculite paranéoplastique</i>	Anti-yo, Hu, Ri, MaTa, CV2, Zic4 ; anti canal calcium ; anti-CRMP-5, ANNA-1,2,3, mGluR1, TR
<i>Autres anticorps</i>	
<i>Thérapies anti-immunes utilisées dans des cas d'ataxie cérébelleuse d'origine immunes.</i>	Anti-Glu R2, GAD, MPP1, ganglioside GQ 1b ; anti-gliadine (le plus souvent mentionné également dans le syndrome héréditaire, comme un possible facteur secondaire ; traité avec un régime sans gluten)
	Stéroïdes, plasmaphérèse, IVIG, rituximab, mycophénolatemofetil, methotrexate et autres.

- les atrophies multisystématisées
- les syndromes cérébelleux idiopathiques d'apparition tardive
- les paraplégies spastiques héréditaires/ataxie (qui ne sont pas abordées ici).

Evaluation

L'**histoire neurologique** peut apporter des indices sur les causes, en rapport avec des maladies associées, la prise de médicaments, des expositions à un environnement particulier

L'**examen neurologique** peut être complété par l'**imagerie médicale** (IRM, tomographie par émission de positons du cerveau et de la moelle épinière) et par des analyses électrophysiologiques (EMG et vitesse de conduction de l'influx nerveux, potentiels évoqués auditifs, visuels, somatosensoriels, électronystagmographie des voies oculomotrices et vestibulaires, électroencéphalogramme).

Ces examens peuvent confirmer la localisation anatomique du processus et souvent son étiologie (lésion de type spécifique telle que tumeur, kyste, hématome, abcès, attaque ou hémorragie,

maladie vasculaire sous-corticale, inflammation, infection ou vascularite, démyélinisation, atrophie régionale, hypo ou hyper intensité, hydrocéphalie à pression normale ou partiellement obstructive). Des analyses supplémentaires peuvent être prescrites (sang, urine, liquide céphalo rachidien ; biopsies du muscle, nerf et cerveau). Les éléments clefs apportant des indices pour identifier la cause spécifique de l'ataxie sont présentés **table 2**.

La présence d'une anomalie génétique n'écarte pas la présence d'atteintes acquises ultérieurement et qui peuvent modifier l'aspect et le cours des symptômes de l'ataxie, justifiant des examens complémentaires.

De la même façon, l'absence d'une histoire familiale claire n'écarte pas le rôle de facteurs génétiques dans un cas apparemment sporadique. Il peut ne pas y avoir d'histoire familiale parce qu'on n'a pas pu la prendre en compte (information non disponible : adoption, perte de contact, problèmes avec la paternité), parce qu'il s'agit d'une transmission non dominante (récessive, liée à l'X, maternelle/mitochondriale) ou à cause de mécanismes génétiques spécifiques qui modifient l'expression de la maladie dans la descendance (anticipation, pénétrance incomplète, mosaïcisme).

Table 2. ELEMENTS CLEFS DE L'EXAMEN POUVANT ORIENTER VERS LE DIAGNOSTIC D'ATAXIE	
Type	Caractéristiques
Neurologiques	Ataxie avec des troubles parkinsoniens et autonomiques, suggérant une atrophie de plusieurs systèmes (multiple system atrophy MSA)
	La présence de démence, épilepsie, ophtalmoplégie, chorée suggérant autre chose que la MSA.
Non neurologiques	Cardiaques (cardiomyopathie, troubles de la conduction) - ataxie de Friedreich (FRDA), maladie mitochondriale
	Squelettiques (scoliose ; déformations du pied), FRDA, ataxie-télangiectasie, variantes de la maladie de Charcot-Marie-Tooth, anomalies congénitales du métabolisme d'apparition tardive
	Endocrines-diabète (FRDA/mitochondriales, maladie de Wilson), insuffisance des surrénales (adrénoleucodystrophie ou ALD, adrénomyélongueopathie ou AMN)
	Métabolisme hépatique - anomalies métaboliques congénitales
	Peau-phakomatose (neurofibromatose), ataxie-télangiectasie, erreurs congénitales (déficience en vitamine E, sialidose, ALD/AMN, maladie de Hartnup, xanthomatose cérébrotendineuse (CTX))
Troubles mitochondriaux. Ils semblent avoir plus de traits allant au-delà de l'ataxie, par comparaison avec d'autres maladies reliées à l'ataxie	Traits neurologiques distinctifs : démence, dystonie, intolérance à l'exercice, perte de l'audition, myélopathie avec migraine, myoclonie, myopathie, neuropathie, ophtalmoplégie, neuropathie optique, rétinopathie pigmentaire, crise d'épilepsie, épisodes apparentés à une attaque.
	Traits distinctifs non-neurologiques : dysfonctionnement des surrénales, anémie, cardiomyopathie, cataracte, diabète sucré, autres troubles endocriniens, dysfonctionnement du pancréas exocrine, pseudo obstruction intestinale, acidose lactique, maladie rénale, rhabdomyolise, petite taille.

Les études génétiques sur de larges populations de patients avec des ataxies sporadiques ont montré que 4 à 29% d'entre eux ont des anomalies de la répétition des triplets (SCA6 le plus communément) et que 2 à 11% ont une ataxie de Friedreich.

On a récemment identifié une forme d'ataxie génétique associée à l'X fragile qui présente un symptôme d'ataxie associée à des tremblements (FXTAS). Elle apparaît typiquement chez les grands parents maternels d'enfants avec des retards mentaux liés à l'X fragile, en l'absence d'autres formes d'ataxie. Elle peut être sous diagnostiquée et prise pour une maladie de Parkinson ou un tremblement essentiel du fait de l'âge d'apparition et des tremblements qui l'accompagnent. Les patients FXTAS ont aussi des troubles cognitifs, ce qui peut conduire à un mauvais diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de démence sénile. Les porteuses de sexe féminin peuvent être symptomatiques.

La **table 3** présente les analyses de laboratoire qui peuvent être conduites sur tout patient ataxique, avec ou sans histoire familiale, dans le but de définir le phénotype de l'ataxie et de rechercher des éléments associés et des causes acquises (chez les patients ataxiques âgés, il est fréquent de trouver des causes multifactorielles, par exemple des problèmes de vision, vestibulaires, vasculaires et de neuropathies périphériques).

Table 3. BILAN POUR LES PATIENTS ATAXIQUES AVEC OU SANS HISTOIRE FAMILIALE
<p>IRM du cerveau et de la moelle épinière, avec et sans contraste, avec images pondérées en diffusion (DWI)</p> <p>Electroencéphalogramme</p> <p>Potentiels évoqués (visuel, auditif, somatosensoriel)</p> <p>Electronystagmus avec test à la chaleur</p> <p>Electromyogramme avec étude de conduction nerveuse</p> <p>Radiographie du thorax</p> <p>Analyse de sang et d'urine en première intention – dont la TSH, la vitamine E, l'acide folique, la vitamine B12, l'acide méthylmalonique, l'homocystéine, les métaux lourds dans l'urine</p> <p>Analyse de sang et d'urine en seconde intention – lactate-pyruvate-ammoniac post- prandiaux, corps cétoniques, cuivre, céruloplasmine, zinc, anti thyroïde anticorps, recherche de la maladie de lyme etc.</p> <p>Analyse de sang et d'urine en troisième intention – acides gras à longues chaînes/acide phytanique, aminoacides dans les urines et le sang, acides organiques dans les urines, hydrolases lysosomales etc.</p> <p>Analyse du liquide céphalorachidien – comptage cellulaire, glucose, lactate, protéine, mises en cultures appropriées, émolases spécifiques aux neurones, recherche de la protéine prion, du niveau de neurotransmetteurs, de la myéline etc.</p> <p>Imagerie supplémentaire</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spectroscopie en résonance de masse 2. Tomographie par émission de position/dopamine (PET-scan) <p>Biopsies- conjonctive/muscle/nerf, tractus intestinal, moelle osseuse, cerveau</p> <p>Bilan paranéoplasique – imagerie appropriée (ultrason, IRM, TC), alpha fétoprotéine, anticorps paranéoplasiques.</p> <p>Bilan génétique chez les patients ataxiques sans histoire familiale d'ataxie – chez les patients au-dessus de 50 ans, envisager des tests génétiques pour SCA6, SCA3, SCA1, l'ataxie de Friedreich et le syndrome tremblement/ataxie liés à l'X fragile qui peuvent être rencontrés. Des troubles du métabolisme congénitaux peuvent se manifester chez des patients de plus de 25 ans. Le séquençage complet de l'exome peut être envisagé.</p>

Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes ont une incidence de 1-5 /100 000. Elles comportent les ataxies cérébelleuses typiques (SCAs) qui sont au nombre de 40 ; les ataxies épisodiques (EA 1-8) ; et les ataxies spinocérébelleuses typiques (atrophie dentato-rubrale palydoluisienne/DRPLA et la maladie de Gertsmann-Straussler-Scheinker/GSS) qui présentent des signes cliniques autres que l'ataxie. Une classification prenant en compte la génétique pourrait regrouper les SCAs 1-3, 7, 12, 17 et la DRPLA car présentant des anomalies des polyglutamines (répétition de triplets ou répartitions CAG) ; les SCAs 8, 10, 31 et 36 car présentant des répétitions d'un autre type ; les SCAs 4, 5, 11-16, 23, 27 et la GSS car étant dues à des mutations d'un autre type et les SCAs 6, 13, 19, 22 et les EA-1, 2 et 5 car étant avant tout des maladies des canaux ioniques. Les bases moléculaires des autres SCAs demeurent inconnues (**voir table 4**).

L'âge moyen de début est dans la troisième décennie et, dans les premiers stades, la plupart de ces troubles à dominance transmissible ne peuvent pas être distingués les uns des autres, sauf à se baser sur des tests génétiques (**voir tables 5 et 6**). Des efforts ont été faits pour développer des algorithmes afin d'utiliser au mieux les tests génétiques pour distinguer au moins les formes les plus courantes (SCAs1, 2, 3, 6, 7, 8).

Table 4 Génétique moléculaire des ataxies autosomiques dominantes				
Ataxies	Locus/gène	Produits du gène	Mutation	Prévalence
DOMINANT TYPE				
SCA1	6p23	Ataxine-1	Expansion CAG/exon codant. Norme <39 répétitions. Pathologie quand >44. S'il n'y a pas d'interruption CAT, maladie présente avec 39 à 44 répétitions.	6 à 27% des ataxies dominantes dans le monde.
SCA2	12q24	Ataxine-2	Expansion CAG/exon codant. Norme <33 répétitions, avec interruptions CAA. Maladie présente si >33, sans interruption CAA (2 patients avec interruption de l'expansion).	13 à 18 % des ataxies dominantes dans le monde.
SCA3/maladie de Machado-Joseph	14q24.3-q31	Ataxine-3	Expansion CAG/exon codant. Norme <41 répétitions. Maladie présente si >45. Maladie plus précoce et plus sévère quand gènes mutants homozygotes.	23 à 36 % des ataxies dominantes dans le monde.
SCA4	16q22.1	Puratrophine-1. Agit dans la signalisation intracellulaire de l'actine et sa dynamique. A pour cible l'appareil de Golgi. Les protéines mutantes sont associées à des agrégats dans les cellules de Purkinje.	Substitution d'un seul nucléotide CT dans la région 5' non transcrite.	Des familles dans l'Utah et en Allemagne ; 6 familles au Japon avec apparition tardive de syndrome cérébelleux pur.
SCA5	11p11-q11	La β -III spectrine stabilise le transporteur du glutamate EAAT4 à la surface de la membrane plasmatique.	Délétion du cadre de lecture; mutation faux-sens (Leu253Pro).	Famille Lincoln USA ; familles en Allemagne et en France.
SCA6	19p13	La sous-unité du canal calcium CACNa1A/P/Q (le mécanisme pathologique peut résulter à la fois de la répétition CAG et de processus touchant les canaux).	Expansion CAG/exon codant. Norme <19 répétitions. Maladie présente si >19. Maladie plus précoce et plus sévère quand gènes mutants homozygotes. Allélique avec l'EA-2 (<i>gène tronqué</i>) et les migraines hémiplegiques (<i>mutation faux-sens</i>)	10 à 30 % des ataxies dominantes dans le monde.
SCA7	3p21.1-p12	Ataxine-7. Composante des complexes de la transcription de type TFTC. (le mécanisme	Expansion CAG/exon codant. Norme <28 répétitions. Maladie présente si >37. Cas	2 à 5 % des ataxies dominantes dans le monde ; peut-être plus

		pathologique peut résulter à la fois des répétitions CAG et de la dérégulation des processus de la transcription).	intermédiaires 28-36 mais pouvant s'aggraver, particulièrement si la transmission est paternelle.	fréquentes en Suède et en Finlande.
SCA8	13q21	Le produit normal est un ARN non traduit qui fonctionne comme un gène régulateur. Possibilité d'une traduction d'une polyglutamine (ataxine-8) qui proviendrait d'une transcription anti parallèle.	Expansion CTG en terminal 3'. Norme <80 répétitions. Maladie présente si 80-300 bien que des expansions de cet ordre soient observées chez des personnes non ataxiques et dans d'autres maladies neurologiques. Expansions >300 sans maladies dans certaines lignées SCA8.	2 à 4 % des ataxies dominantes dans le monde ; les résultats des tests génétiques peuvent être sujets à interprétation.
SCA9	inconnu	inconnu	inconnu	Une famille anglo-américaine ; ophthalmoplégie, atrophie optique ; atteinte des neurones moteurs supérieurs, parkinsonisme, signes d'atteinte des cordons postérieurs.
SCA10	22q13	Ataxine-10, essentielle pour la survie des neurones du cervelet.	Expansion de la répétition d'un penta nucléotide (ATTCT) dans l'intron 9, probable perte de fonction due à la mutation. Norme <22 répétitions. Maladie 800-4500. D'une génération à l'autre, tendance à se raréfier plutôt qu'à s'étendre.	Familles mexicaines (ataxie-épilepsie) ; 5 familles brésiliennes (sans épilepsie).
SCA11	15q15.2	Tubuline kinase Tau 2 (TTBK2).	Mutations stop, du cadre de lecture, insertion, délétion.	Deux familles britanniques.
SCA12	5q31-q33	Une protéine du cerveau, la PPP2R2B, qui régule spécifiquement la sous-unité de la protéine phosphatase 2A (sérine/thréonine phosphatase)	Expansion CAG dans la région non traduite 5' du gène, peut-être en amont du site du début de transcription. Instabilité générationnelle minimale.	Une famille américano-allemande ; représente plus de 770% des ADCA aux Indes.
SCA13	19q13.3-q13A	Protéine KCNC3 du canal potassium voltage dépendant, associée des hautes fréquences d'activité des neurones rapides du cervelet.	Deux mutations faux-sens trouvées (R420H et F448L)	Une famille française – 7 personnes affectées sur 8 sont des femmes ; début précoce avec déclin cognitifs ; famille Filipino avec ataxie débutant à l'âge adulte.
SCA14	19q13.4-qter	PRKCG/protéine kinase Cy (sérine/thréonine kinase).	Mutations faux sens dans les résidus conservés dans le domaine régulateur C1 de l'exon 4 et dans le domaine catalytique de l'enzyme. L'augmentation de l'activité intrinsèque de l'enzyme muté déplace la répartition intra neuronale du cytosol vers la membrane plasmique. Peut réduire l'expression de l'ataxine-1 dans les cellules de Purkinje, et l'ataxine mutée peut réduire l'expression de PRKCG.	Familles avec pénétrance incomplète ; japonaises (myoclonus axial), anglaises, hollandaises et françaises (divers âges de début, déficits cognitifs).
SCA15	3p26.1	Récepteur inositol triphosphate 1,4,5 (ITPR1). Même locus que SCA16, SCA29.	Grandes délétions, faux sens.	Familles australiennes, françaises et japonaises ; 1 % des SCA.
SCA16	Voir SCA15			
SCA17/Maladie d'Huntington-type 4	6q27	Protéine de liaison TATA (sous-unité de liaison de l'ADN du facteur de transcription D (TFIID) de l'ARN polymérase II. Essentiel pour l'expression de tous les gènes codant des	Expansions CAG/CAA. Norme < 42 répétitions. Maladie > 45. Intermédiaire 43-48, avec pénétrance incomplète. Instabilité intergénérationnelle minimale. Maladie plus précoce et plus	Familles japonaises et françaises.

		protéines ; les mécanismes pathologiques peuvent résulter à la fois des répétitions CAG et d'anomalies de la transcription.	sévère quand gènes mutants homozygotes. Phénotypes variables incluant des ressemblances avec les maladies de Huntington, de Parkinson, d'Alzheimer et des variantes du Creutzfeldt-Jacob.	
SCA18	7q22-q32	Inconnu	Etudes de liaisons avec des points de localisation de polymorphisme de l'ADN	Une famille irlandano-américaine.
SCA19	1p13.2	KCND3 Allélique avec SCA22	Faux-sens	Plusieurs familles hollandaises.
SCA20	11q12	Syndrome de la duplication du gène contigu. La région contient ≥12 gènes.	Duplication 260-kb à 11q12	Une famille anglo-celtique en Australie.
SCA21	1p36.33	Protéine transmembranaire 240 (TMEM240)	Mutations faux-sens et stop.	2% des SCA en France.
SCA22	Voir SCA19			
SCA23	20p13	Prodynorphine (PDYN)	Faux-sens	Familles hollandaises.
SCA24 (réservé)				
SCA25	2p21-p13	Inconnu	Etudes des rapports entre points de localisation du polymorphisme de l'ADN.	Une famille du sud de la France. Pénétrance incomplète.
SCA26	19p13.3	Facteur d'élongation translationnelle de type 2 (EEF2)	Faux-sens	Une famille descendant de Norvégiens.
SCA27	13q34	Facteur 14 de croissance du fibroblaste	Faux-sens et cadre de lecture	Familles hollandaises, allemandes et Française.
SCA28	18p11.21	AFG3L2 Allélique avec : ataxies spastiques, épilepsies myocloniques avec neuropathie, récessive (SPAX5)	Faux-sens, cadre de lecture, petites délétions.	Nombreuses familles, 3% des SCA.
SCA29	Voir SCA15			Une famille anglo-celtique en Australie.
SCA30	4q34.3-q35.1	Gène candidat ODZ3	Inconnu	
SCA31	16q21	Produite du gène exprimé dans le cerveau ; associé au NEDD4 (BEAN)	Insertion répétée du penta nucléotide (TGGAA).	Troisième SCA la plus commune au Japon (autrefois appelée SCA4).
SCA32	7q32.q33	Inconnu	Inconnu	Une famille au Japon.
SCA33 (réservé)				
SCA34	6q14.1	Elongation du pseudo acide gras à longue chaîne 4 (ELOVL4) Allélique avec l'ichtyosie récessive, déficit intellectuel, quadriplégie spastique.	L168F ; pénétrance incomplète.	Une famille franco-canadienne.
SCA35	20p13	Gamma glutamine transférase 6 (protéine-glutamine) (TGM6)	Faux-sens	Deux familles chinoises.
SCA36	20p13	Protéine nucléaire 56 (NOP56 ; NOL5A)	Expansion de la répétition GGCCTG (intron) : de 25 à 2500.	>20 familles ; Japon, Espagne, France.
SCA37	1p32	Inconnu	Inconnu	Une famille espagnole.
SCA38	6p12.1	Elongation du pseudo acide gras à longue chaîne 5 (ELOVL5)	Leu72/Val ; Gly230Val.	4 familles italiennes et françaises.
SCA39	Réservé			
SCA40	14q32.11	Protéine 88C contenant un domaine coiled-coil (bobine enroulée) (CCDC88C ; Daple) Allélique avec : hydrocéphalie non syndromique, récessive 1 (HYC1).	Faux-sens, R464H	Une famille chinoise de Hong Kong
Episodique				
EA-1	12p13	Composant du canal potassium voltage dépendant KCNA1. Myokymie interictale.	Les mutations faux-sens causent des altérations de l'excitabilité des neurones dans le système nerveux central et périphérique.	Rares familles dans le monde.

EA-2	19p13.2	Sous-unité du canal calcium voltage dépendant CAACNa1A/P/Q. Nystagmus interictal. Répondant à l'acétazolamide.	Mutations ponctuelles dans les exons et les introns (faux-sens et non-sens) et petites délétions ; les mutations réduisent l'activité des canaux calcium dans le système nerveux central et périphérique. Allélique avec la migraine familiale hémiplégique et SCA6 ; deux familles avec une expansion CAG et un phénotype d'ataxie épisodique.	Rares familles dans le monde. Mutations de novo dans 25% des cas.
EA-3	1q42	Inconnu. Kinésogénie. Vertige, acouphènes, myokymie interictale. Répondant à l'acétazolamide.	Inconnu.	Famille canadienne mémonite
EA-4 (PATX)	Pas identifié	Inconnu.	Lien exclus avec EA-1 et EA-2. Tableau clinique différent d'EA-3	Familles de Caroline du Nord
EA-5	2q23.3	Sous-unité du canal calcium voltage dépendant CACNB4β4/P/Q ; deux domaines interagissent avec la sous-unité α1.	Mutations ponctuelles conduisant à une substitution d'acides aminés ou à un codon stop prématuré ; mutations altérant l'activité des canaux calcium dans le système nerveux central.	Une famille franco-canadienne & (phénotype identique à EA-2 avec début tardif et pénétrance incomplète). Une famille allemande avec crises d'épilepsie. Une famille du Michigan avec le phénotype de l'épilepsie myoclonique juvénile (codon stop prématuré).
EA-6	Sp13.2	SLC1A3 (protéine EAAT1). Transporteur glial du glutamate ; deux domaines interagissent avec la sous-unité α1.	Mutations faux-sens ; 1047C à G ; Pro>Arg.	Ataxies épisodiques, hémiplégie, migraines, crises d'épilepsie.
EA-7	19q13	Inconnu	Inconnu	Une famille américaine.
EA-8		Inconnu	Inconnu	Une famille irlandaise.
Atypique dominant				
DRPLA	12p13.31	Atrophine-1. Intervient dans divers processus développementaux ; interagit avec la fonction répressive du gène de segmentation 2.	Expansion CAG/exon codant. Norme < 26. Maladie > 49. Intermédiaire 37-48, peut être plus large selon les cas, particulièrement en cas de transmission paternelle. Maladie plus précoce et plus sévère quand gènes mutants homozygotes ; des gènes homozygotes intermédiaires peuvent entraîner un syndrome spinal à prédominance récessive. Allélique avec le syndrome de Haw River (sans épilepsie).	
GSS	20p12	Protéine prion/PrP.	Mutations ponctuelles causant une substitution d'acides aminés dans la PrP ou des insertions d'octapeptides, ce qui cause la résistance de la protéinase K et l'accumulation de la PrP dans le système nerveux central.	Rares familles dans le monde.

Table 5. CARACTERISTIQUES ASSOCIEES AUX ATAXIES HEREDITAIRES (diagnostique différentiel)	
Ataxies	Signes cliniques typiques associés, en plus de l'ataxie et de la dysarthrie
SCA1	Hyperéflexie/spasticité, tremblements cérébelleux, dysphagie, atrophie optique
SCA2	Saccades lentes, Hyporéflexie, tremblements cérébelleux, parkinsonisme, démence
SCA3	Nystagmus, spasticité (début <35 ans), neuropathie (début >35 ans), signes rattachés aux ganglions de la base, rétractations des paupières, fasciculations faciales
SCA4	Neuropathie sensorielle touchant l'axone, signaux pyramidaux
SCA5	Signes bulbaires, autrement principalement cérébelleux
SCA6	Nystagmus (souvent relâché), si non, signes cérébelleux prédominants, début > 50 ans
SCA7	Rétinopathie pigmentaire de la macula, saccades lentes, signes pyramidaux
SCA8	Nystagmus, tremblements cérébelleux
SCA9	(réservé)
SCA10	Nystagmus, crises d'épilepsie
SCA11	Nystagmus, hyperéflexie
SCA12	Nystagmus, tremblements des bras, hyperéflexie
SCA13	Nystagmus, hyperéflexie, retards mental et moteur, début dans l'enfance (de début à l'âge adulte ne s'accompagne pas de retards)
SCA14	Tremblements de la tête ou myoclonies
SCA15	Nystagmus, hyperéflexie
SCA16	Nystagmus, tremblements de la tête et des mains
SCA17	Démence, psychose, signes extrapyramidaux, hyperéflexie, crises d'épilepsie
SCA18	Nystagmus, signe de Babinski, neuropathie sensorimotrice axonale
SCA19	Troubles cognitifs, nystagmus, tremblements, myoclonies
SCA20	Tremblements palatins, dysphonie
SCA21	Troubles cognitifs, signes extrapyramidaux, hyporeflexie
SCA22	Nystagmus, hyporeflexie
SCA23	Saccades lentes, signes pyramidaux, neuropathie sensorielle
SCA24	(réservé)
SCA25	Nystagmus, neuropathie sensorielle, douleurs gastriques, vomissements
SCA26	Signes cérébelleux dominants
SCA27	Tremblements des jambes, dyskinésie orofaciale, modifications de l'humeur, du comportement, et des fonctions cognitives
SCA28	Signes pyramidaux, ophtalmoparésie
SCA29	Tremblements, myoclonies
SCA30	Signes cérébelleux dominants
SCA31	Signes cérébelleux dominants
SCA32	Troubles cognitifs, azoospermie
SCA33	(réservé)
SCA34	Altération de la peau, polyneuropathie
SCA35	Atteinte des neurones moteurs supérieurs, torticolis, sens de la position
SCA36	Atrophie musculaire, fasciculations, pertes auditives, troubles cognitifs
SCA37	Mouvements verticaux anormaux des yeux
SCA38	Polyneuropathie
SCA39	(réservé)
SCA40	Atteinte des neurones moteurs supérieurs, vision vers le haut limitée

EA-1	Brefs épisodes d'ataxie ou de choréathétose, neuromyotonie interictale, Réponses : phénytoïne et cabamazépine
EA-2	Episodes d'ataxie durant des heures, nystagmus interictal, fatigue/faiblesse. Réponse à l'acétazolamide.
EA-3	Episodes kinésigéniques d'ataxie et vertige, avec diplopie et acouphènes, Réponse à l'acétazolamide.
EA-4	Episodes d'ataxie avec diplopie et vertige, poursuite oculaire lente altérée. Pas de réponse à l'acétazolamide.
EA-5	Identique à EA-2, mais début plus tardif ; crises généralisées, d'absence ou avec myoclonies. Réponse à l'acétazolamide.
EA-6	Ataxie épisodiques alternant avec hémiplégié, migraine et crises d'épilepsie
EA-7	Episodes d'ataxie et de faiblesse durant des heures voire des jours, rares attaques
EA-8	Episodes d'ataxie et de faiblesse durant des minutes voire des heures.=, tremblements interictaux, Réponse au cloazépam
DRPLA	Epilepsie, myoclonus (début < 20 ans) ; démence, psychose, choréathétose (début > 20 ans)
GSS	Démence, signes pyramidaux.

Table 6. LES ATAXIES A TRANSMISSION DOMINATE DONNER LA PRIORITE AUX TESTS GENETIQUES RESTE UNE DEMARCHE VALABLE	
Signes caractéristiques	Syndrome génétique
Phénotype purement cérébelleux (IRM)	SCA 5, 6, 8, 10, 11, 14,15, 16, 22, 26, 30, 31
Phénotype complexe mais atrophie purement cérébelleuse (IRM)	SCA 4, 18, 21, 23, 25, 27
Implication du tronc cérébral ou atrophie (IRM)	SCA 1, 2, 3, 7, 13, DRPLA
Implication pyramidale, hyperéfléxie	SCA 1, 3, 4, 7, 8, 11, 12, 23, 28, 35, 40
Implication extra pyramidale	SCA 1, 2, 12, 21,27, 35, DRPLA
Implication des nerfs périphériques ou hyporéfléxie avec modifications le long du tractus spinal	SCA 1, 2, 3, 4, 12, 18, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 36, 38
Signes supratentoriaux avec résultats IRM	Atrophie cérébelleuse – SCA 2, 12, 17, 19 Changements dans la matière blanche sous-corticale – DRPLA Démence – SCA 2, 7, 13, 17, 19, 21, DRPLA, FXTAS ; ou déficits cognitifs modérés – SCA 1, 2, 3, 6, 12, 32, 36 Retard mental- SCA 13, 21, 27 Crises d'épilepsie- SCA 7, 10, 17, EA-5 et 6, DRPLA avec psychose – SCA 3, 17, 27, DRPLA
Signes oculaires	Saccades lentes – SCA 1, 2, 3, 7, 17, 23, 28 Mouvements verticaux des yeux anormaux – SCA 37, 40 Nystagmus relâché SCA 6, EA-2 Maculopathie – SCA 7
Tremblements posturaux et d'action	SCA 2, 8, 12, 16, 19, 21, 27, FXTAS

	Tremblements du palais – SCA 20 (calcification dentaire) ; myoclonus – SCA 1, 2, 3, 6, 7, 14, 19, 29, DRPLA
Signes épisodiques	EA1-8, SCA 6
Début précoce (< 20 ans) (Beaucoup de SCA peuvent avoir de rares cas à début précoce)	SCA 2, 7, 13, 25, 27 dans l'enfance ; DRPLA chez l'adulte jeune – SCA 1, 2, 3, 21
Début tardif (>50 ans) (Beaucoup de SCA peuvent avoir de rares cas à début tardif)	SCA 6, FXTAS, SCA 36, 37, 38
Progression rapide de la maladie (décès dans < de 10 ans) (progression vers l'infirmité 5-10 ans ; vers la mort, 10-20 ans)	Début précoce SCA 2, 3, 7, DRPLA
Progression lente, sur plusieurs décennies	SCA 4, 5, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 30, 31, 36, 37 Longévité normale – SCA 5, 6, 11, 18, 26, 27, 28
Instabilité intergénérationnelle de l'ADN (habituellement paternelle>maternelle ; maternelle>paternelle indiqué par (m))	SCA 1, 2, 3, 4, 5 (m), 6 (non causée par la taille des répétitions), 7, 8 (m), 10, 19, 20, 21, 22, DRPLA
Phénotype variable	SCA 2, 3, 4, 5, 7, 14, 15, 17, GSS

SCA 3 est l'ataxie la plus répandue en Amérique du Nord, suivie par SCAs 6, 2 et 1. Les tests génétiques couramment commercialisés concernent seulement 14 des SCAs mais l'analyse des SCAs 1, 2, 3 et 6 identifie un gène mutant dans 50 % des cas familiaux.

L'utilisation des nouvelles générations de tests pour séquencer l'exome devient plus courante, ce qui devrait se révéler une méthode moins coûteuse et plus efficace pour identifier les troubles ne présentant pas de répétition. Mais les informations manquent pour aider les médecins à savoir quel patient bénéficiera le plus du test. Des résultats suggèrent que les patients avec une ataxie cérébelleuse chronique progressive sont ceux qui profiteraient le plus d'un diagnostic basé sur le séquençage de l'exome, indépendamment de l'histoire familiale et du début précoce de la maladie. Des stratégies pour mêler tests génétiques, évaluations cliniques et analyses des données avec des méthodes bio informatiques sont en cours de développement.

Ataxies autosomiques récessives

- **Syndromes apparentés à l'ataxie de Friedreich**
- **Ataxie cérébelleuse à début précoce (EOCA)**

Les ataxies récessives se déclarent le plus souvent avant l'âge de 25 ans. La plus fréquente est l'ataxie de Friedreich (FRDA) avec une incidence de 1/30 000 à 50 000. La fréquence des porteurs est 1 sur 60-110. Elle est rare dans les familles asiatiques et africaines.

Dans certaines populations, l'ataxie avec apraxies oculomotrices de type 1 et 2 (AOA1, AOA2) sont aussi fréquemment observées.

Avant l'âge de 5 ans, l'ataxie télangiectasie est l'ataxie cérébelleuse autosomique récessive la plus fréquente. Chez les jeunes enfants, toutefois, la forme la plus fréquente d'ataxie demeure l'ataxie cérébelleuse aiguë, virale et post virale, qui s'autolimité et guérit en 3 ou 4 semaines. La **table 7** présente les critères de diagnostics de ces maladies et la **table 8** leurs caractéristiques génétiques.

Table 7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES ATAXIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES		
Ataxie de Friedreich sensu stricto (FRDA)	Syndrome évoquant l'ataxie de Friedreich. Critères qui diffèrent de la FRDA.	Ataxie cérébelleuse à début précoce. Critères qui diffèrent de la FRDA.
Transmission récessive ou sporadique		
Début vers 25 ans (85%)	Début entre 2 et 20 ans	Début entre 2 et 20 ans
Ataxie d'abord caudale puis rostrale (100%)	Ataxie d'abord caudale puis rostrale	Début dans la région cérébelleuse
Episodes de saccades des yeux	Les mouvements oculaires montrent ou non des nystagmus	Les mouvements oculaires montrent des nystagmus ou de l'apraxie oculomotrice
Dysarthrie (95%)		
Absence de réflexe des tendons profonds (75%) Réponse des extenseurs plantaires (80%)	Absence de réflexe des membres inférieurs avec réponse des extenseurs plantaires	Peuvent avoir des réflexes tendineux profonds anormaux et des réponses des extenseurs plantaires
Faiblesse comme la maladie progresse, particulièrement des extrémités (67-88%)	Présence ou non de faiblesse	Faiblesse fréquente, surtout en début de maladie.
Perte de sensibilité dans la partie postérieure de la colonne vertébrale (80%) avec neuropathie axonale sensorimotrice	Perte de la sensation de vibration, neuropathie axonale sensorimotrice	Changements sensoriels plus rares
Scoliose (60-80%) ; pieds creux (50-75%)		
ECG anormal (65%) Diabète sucré (10%)	Cardiopathies possibles, pas de diabète	Pas de cardiopathie, diabète si ataxie-télangiectasie.

Pas d'atrophie cérébelleuse (IRM)	Présence ou non d'atrophie cérébelleuse (IRM)	Atrophies cérébelleuses (IRM)
<p>Récemment confirmé</p> <p>-90% des individus avec > 50% positifs pour le gène FRDA</p> <p>-50% des individus avec > 50% positifs pour le gène FRDA</p> <p>-10% des individus avec > 50% positifs pour le gène FRDA</p> <p>Des cas de FRDA avec début tardif et progression lente (variante Acadienne), spasticité, neuropathie démyélinisante ou chorée ont été rapportés.</p> <p>La FRDA est causée par l'expansion du triplet GAA (3%) sur le gène FRDA (chromosome 9q13), entraînant une production réduite de frataxine. La frataxine est une protéine mitochondriale impliquée dans le métabolisme fer-cuivre. Sa déficience est associée à une</p> <p>accumulation de fer dans les mitochondries, une augmentation de la sensibilité au stress oxydatif, une déficience dans l'activité des complexes de la chaîne oxydative et une dégradation du métabolisme énergétique C.</p>	<p>Comporte plusieurs syndromes distincts :</p> <p>-Syndromes associés à la vitamine E (ataxie avec déficience en vitamine E, lipoprotéïnémies avec $\alpha\beta$ ou $\text{hypo}\beta$).</p> <p>-Maladie de Refsum</p> <p>-Maladie de Tay-Sachs</p> <p>-Xanthomatose cérébrotendineuse</p> <p>- troubles liés à l'ADN polymérase</p> <p>Ataxie spinocérébelleuse à début précoce</p>	<p>Comporte plusieurs syndromes distincts :</p> <p>-Ataxie-télangiectasie et maladies proches (AT et ATLD-MRE11)</p> <p>-Ataxies avec apraxies oculomotrices de type 1 & 2</p> <p>-Paraplégies spastiques héréditaires complexes (ARSACS)</p> <p>Anomalies héréditaires d'apparition tardive</p> <ul style="list-style-type: none"> - adrenomyélongueuropathie - maladie de Hartnup - hémochromatose - maladie de Niemann-Pick C - leucodystrophie (maladie de Krabbe) - maladie de Sandhoff - sialose - maladie de Wilson

Table 8. GENETIQUE MOLECULAIRE DES ATAXIE A TRANSMISSION RECESSIVE						
Phénotype	Ataxies	Abré v.	Gène/protéine	Abrév. gène	Locus	Fonction de la protéine
Troubles rapportés à l'ataxie de Friedreich	Ataxie de Friedreich	FRDA	Frataxine	FXN	9q13	Métabolisme mitochondrial du fer
	Ataxie avec déficience en vitamine E	AVED	Protéine de transfert de l'a-tocopherol	TTPA	8q13.1-q13.3	Homéostasie de la vitamine E
	Abétalipoprotéïnémie	ABL	Protéine de transfert des triglycérides du microsome	MTP	4q22-q24	Métabolisme des

						lipoprotéines
	Maladie de Refsum	-	Phytanoyl-CoA hydroxylase	PHYH	10pter-p11.2	Oxydation des acides gras
			Facteur 7 de la biogénèse des péroxysomes	PEX7	6q22-q24	Importation des protéines péroxysomales
Troubles évoquant l'ataxie de Friedreich avec atrophie cérébelleuse	Maladie de Tay-Sachs à début tardif	LOTX	β -hexosaminidase A	HEXA	15q23-q24	Métabolisme des glycosphingolipides
	Xanthomatose cérébrotendineuse	CTX	Stérol-27 hydroxylase	CYP27	2q33-qter	Synthèse des acides biliaires
	Anomalies reliées à la polymérisation de l'ADN	MIRAS	ADN-polymérase γ -1	POLG1	15q24-q26	Réparation de l'ADN mitochondrial/replication
	Ataxie spinocérébelleuse débutant dans l'enfance	IOSCA	Protéine twinkle-twinkle	C10orf2	10q24	Réplication de l'ADN, Autre fonction ?
Ataxie cérébelleuse a début précoce avec réflexes limités	Ataxie-télangiectasie	AT	Ataxie-télangiectasie mutée	ATM	11q22-q23	Réponses aux atteintes de l'ADN
	Troubles évoquant une ataxie-télangiectasie	ATLD	Recombinaison méiotique 11	MRE11	11q21	Réponses aux atteintes de l'ADN
	Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1	AOA1	Apraxine	APTX	9q13.3	Réparation de l'ADN ? Traitement de l'ARN ?
	Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2	AOA2	Senataxine	SETX	9q34	Réparation de l'ADN ? Transcription de l'ADN ? Traitement de l'ARN ?
	Ataxie autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay	ARSA CS	Scasine	SACS	13q12	Repliement des protéines ?

Ataxies héréditaires maternelles (liées à l’X et mitochondriales)

Ces formes d’ataxie sont suspectées quand le matériel génétique défectueux semble toujours provenir du côté de la famille maternelle. La mère peut, ou ne peut pas, être symptomatique elle-même. Ses fils et ses filles présentent un risque équivalent d’hériter du gène défectueux.

Dans les maladies liées à l’X, les sujets féminins peuvent ne pas développer de symptômes. Les sujets masculins ne passeront pas le gène défectif à leurs fils (pas de transmission de sujet mâle à sujet mâle) mais le passeront toujours à leur fille, qui deviennent porteuses, avec ou sans symptômes. La présence d’une transmission mâle à mâle permet d’écarter l’hypothèse d’une ataxie liée à l’X.

Dans les troubles génétiques liés au génome mitochondrial, la sévérité du phénotype dépend du rapport mitochondries normales/mitochondries anormales. Puisque toutes les mitochondries sont héritées de la mère, un sujet masculin malade ne passe pas la maladie à ses enfants. Toutefois, la plupart des gènes mitochondriaux sont codés dans le génome autosomique, ce qui cause des troubles qui peuvent être transmis comme le seraient d’autres maladies dominantes ou récessives.

Les ataxies transmises par la mère les plus communes sont présentées dans la **table 9**.

(Introduire la table 9)

Table 9. ATAXIES A TRANSMISSION MATERNELLE (LIEES A L’X ET MITOCHONDRIALES)						
Troubles ataxiques	Abrév.	Gène/protéine	Abrév .gène	Locus	Fonctions des protéines	Phénotypes
Anémie sidéroblastique	XLSA/A	Transporteur à cassette de fixation à l’ATP de type 7	ABCB 7	Xq13	Transfert du fer mitochondrial de la matrice à l’espace inter membranaire	Ataxie non-progressive à début précoce avec des signes moteurs supérieurs et anémie
Déficiences du complexe pyruvate-déshydrogénase	PDHC	Complexes protéiniques : -Pyruvate décarboxylase E1 -Dihydrolopropyle transacétylase E2 -Lipoamide déshydrogénase E3 -Pyruvate déshydrogénase phosphatase -Binding protéine E3	PDHA 1 DLAT DLD - PDHX	Xp22.2 - 7q31 - 11p13	Lien entre la glycolyse et cycle de l’acide tricarboxylique. Catalyse de la conversion irréversible pyruvate- acétyl CoA	Début précoce avec épisodes ataxiques, épilepsie et acidose lactique
Maladie de Pelizaeus Merzbacher	Syndrom e du PMD nul ; SPG2	Protéine protéolipidique	PLP	Xp22	Formation et maintien de la myéline	Début dans l’enfance ou l’âge adulte avec paraparésie spastique, déclin cognitif, ataxie, atrophie oculaire

Adrénomyéloneuropathie	AMN	Transporteur de la fixation de l'ATP dans la membrane péroxisomale	ALDP	Xq28	Accumulation de longues chaînes d'acide gras	Paraparésie spastique avec début tardif, neuropathie axonale, insuffisance des surrénales
Syndrome ataxique/tremblements associés à l'X fragile	FXTAS	Prémuation génique : expansion CGG (69-135 répétitions ; la mutation complète est > 200)	FMR1	Xq27.3	Elévation de l'ARN messager FMR1 et légère augmentation du taux de protéine FMRI	Hommes > 50 ans avec tremblements (d'action ou de repos), ataxie, trouble des fonctions exécutives. Peut ressembler à la MSA, IRM avec signal T2 augmenté dans la cervelle et la matière blanche
Myopathies mitochondriales, encéphalopathies, acidose lactique et épisodes de type attaque	MELAS	ARN de transfert de la leucine	-	ADN mito.	Dysfonctionnement mitochondrial, angiopathie capillaire	Encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique ; attaque ; crises migraineuses, épilepsie
Myoclonie, épilepsie avec fibres rouges déchiquetées	MERRF	ARN de transfert de la lysine ARN de transfert de la sérine	-	ADN mito.	Dysfonctionnement mitochondrial	Epilepsie avec myoclonies avec fibres rouges déchiquetées et ataxie
Neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire	NARP	ATPase 6	-	ADN mito.	Complexe V	Neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire
Déficience en coenzyme Q10	Déficience du CoQ10	-	-	9q13	Cofacteur pour le complexe II	Ataxie à début précoce, myopathie, spasticité, épilepsie, retard mental. Taux sériques élevés de coQ10 1/3 au nl
Déficience du complexe variable Délétions ou mutations ponctuelles affectant les composants reliés à l'ADN mitochondrial	Déficience en cytochrome oxydase ; Syndrome de Kearns-Sayre	Complexe 1 Complexe 2 Complexe 3 Complexe 4 Complexe 5	-	ADN mito.	La déficience provoque l'arrêt de la chaîne de transport des électrons au niveau des mitochondries, entraînant un stress oxydatif	Ataxie à début précoce ou plus tardif, ophtalmoplégie externe, dégénérescence rétinienne, perte auditive, bloque cardiaque, myopathie, déclin cognitif. Acidose

						lactique. Fibres rouges déchiquetées (biopsie musculaire)
--	--	--	--	--	--	---

Les ataxies sporadiques

Quelques soit l'âge et les populations, les ataxies non génétiques sont plus fréquentes que les ataxies héréditaires, souvent d'un facteur 2 (**voit table 1 pour l'identification des étiologies non génétiques**). Avec une évaluation approfondie, on peut trouver une cause susceptible d'être traitée. Mais la majorité des syndromes demeurent idiopathiques. Leur classification est présentée **table 10**.

Table 10. CLASSIFICATION DES ATAXIES SPORADIQUES	
Type	Classification
Ataxies sporadiques avec origine génétiques identifiées (2-29% dans diverses études)	SCA 1-28, sans connaissance de l'histoire familiale (SCA6 étant le plus fréquente)
	Toutes ataxies à transmission récessive (FRDA, AOA 1 ou 2, ataxie téléangiectasie étant les plus fréquentes)
	Toutes ataxies transmissibles liées à l'X ou aux mitochondries (FXTAS étant la plus fréquente)
Ataxies sporadiques avec causes acquises connues	(voir table 1)
Ataxies cérébelleuses idiopathiques	Type A – avec démence ; atrophie cérébelleuses corticale parenchymateuse/ddx ; maladie à prions ; Maladie de Whipple, erreurs métaboliques congénitales
	Type B – avec tremblements ; ddx-FXTAS
	Type C – atrophie olivopontocérébelleuse sporadique ; atrophie de systèmes multiples ; autres syndromes parkinson plus (PSP)
Atrophie cérébelleuse idiopathique d'expression tardive (ILOCA)	

L'approche la plus sûre face à une ataxie sporadique est de dégager un phénotype sur la base de l'historique (familial et environnemental), de données telles que mesures électriques, imagerie, tests génétiques en écartant les causes acquises connues.

Parmi les patients avec ataxies cérébelleuses idiopathiques d'apparition tardive, 25% développeront une atrophie multisystématisée (MSA) avec apparition de signes parkinsoniens ne répondant pas à la L-dopa et troubles du système nerveux autonome. L'implication du système nerveux autonome se manifeste par des modifications de la pression sanguine orthostatique, des troubles de la motricité intestinale et de la vessie, de la stabilité du rythme cardiaque, de la transpiration, des réponses cutanées de type sympathique etc. Des troubles du sommeil paradoxal et de l'érection peuvent précéder l'ataxie de 5 à 10 ans. Des apnées du sommeil obstructives et des stridors (paralysie des cordes vocales) sont possibles. Des troubles cérébelleux marqués apparaissent sous 2 à 3 ans. Une tomographie à émission de positons (TEP-scan) pour la dopamine confirmera l'implication des ganglions de la base mais un IRM montrera des signes précoces d'une atrophie multisystématisée invalidante. A l'IRM, des anomalies sont vues dans le pont et le putamen (**figure 1**) qui sont en accord avec l'atrophie multisystématisée. La présence de démence, d'ophtalmoplégie et de chorée

orientent quelques fois vers autre chose que l'atrophie multisystématisée. Les patients avec atrophie multisystématisée peuvent être issus de patients parkinsoniens avec une évolution de l'ataxie et des troubles du système nerveux autonome.

Introduire la figure 1. Le signe « hot cross bun » au niveau du pont.

Au début de leur maladie, 80% des patients diagnostiqués « atrophie multisystématisée » ont eu des signes parkinsoniens et 20% une ataxie. Le syndrome de Shy-Dagger (présenté autrefois avec des troubles du système autonome) se rencontre moins souvent.

Traitement du patient ataxique.

Il est important pour le patient et ses proches de savoir à quoi s'attendre et sur quoi il faut porter attention. La progression est variable : rapide chez certains, plus lente chez d'autres. Dans les cas les plus défavorables, une rigidité intraitable, une dysautonomie, des signes bulbaires (apnées obstructives, stridor, suffocation) peuvent entraîner la mort en moins d'une année. Pour faire face à ces symptômes difficiles, on peut utiliser des systèmes assurant une pression positive continue, recourir à la trachéotomie, utiliser des sondes pour l'alimentation. Les chutes plus nombreuses et le passage lit-fauteuil roulant constituent un danger qui peut entraîner des complications (blessures, décubitus, infections, embolies). La démence, les problèmes comportementaux et la dépression rendent difficile la prise en charge et l'acceptation des soins.

La prise en charge des symptômes doit être toujours maintenue car elle est utile pour le nystagmus, les troubles de l'équilibre, la spasticité, la rigidité, les tremblements, la douleur, la fatigue, l'orthostasie, des troubles des intestins et de la vessie et les troubles sexuels. Des essais ont été conduits pour quelques molécules afin d'améliorer l'équilibre et la coordination. Elles peuvent être utilisées, hors indication d'origine (amantadine et buspirone le plus souvent, riluzole et varenicline également).

Il n'existe encore aucune thérapie approuvée pour les ataxies génétiques, bien que les recherches aient été intensives et qu'elles apporteront de telles thérapies dans les années à venir. Les ataxies acquises peuvent être traitées selon leurs origines (infectieuses, inflammatoires, immuno dépendantes, toxiques, métaboliques) mais on ne sait pas, à ce jour, réparer les pertes neuronales. Les recherches sur les cellules souches et les facteurs de croissance apporteront des stratégies de remplacement dans le futur.

Des ressources existent pour améliorer la situation des patients : thérapies physiques et activités diverses, travail sur la parole et la déglutition, aides pour la démarche et les gestes du quotidien, dispositifs pour la sécurité, programme d'éducation personnelle avec des écoles, conseils diététiques, contrôle ophtalmologiques, assistance santé à domicile, conseils génétique et psychosocial, aide juridique, groupe de soutien, assistance spéciale et soutien pour l'accompagnement.

Des efforts sincères doivent être faits pour répondre le plus totalement et le plus honnêtement possible aux questions des patients et de leur famille. (Quelle est ma maladie ? Quelle est la cause ? Est-ce que mes enfants ont un risque ? Une guérison est-elle possible ? Est-ce que mon état va empirer ? Jusqu'à quel degré ? A quelle échéance ? Est-ce que des recherches sont faites ?). Personne ne doit s'entendre dire qu'il n'y a rien à faire.