

LES MALADIES



“

La maladie s'est révélée progressivement. Vers l'âge de 40 ans, des troubles de l'équilibre me donnaient une démarche ébrieuse au point de nécessiter l'appui d'une canne. Une importante rigidité des membres et du tronc était apparue également. Depuis déjà plusieurs années, ma mère souffrait des mêmes maux. Pour elle, une ataxie spinocérébelleuse avait été diagnostiquée près de dix ans après l'apparition des premiers symptômes.

Une analyse génétique de mon sang pouvait permettre de poser un diagnostic précis et fiable. J'ai consulté le professeur Alexis Brice du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (GHPS). En quelques jours, j'avais le résultat. Je suis atteint d'une ataxie spinocérébelleuse appelée SCA3. L'identification rapide de ma maladie ouvre des perspectives de traitement, ce qui n'était pas le cas il y a encore quelques années. En plus de cette symptomatologie purement neurologique, la SCA3 se caractérise bien souvent par l'apparition progressive d'une vision double. Cette diplopie est due au fait que les yeux ne bougent plus en même temps. Elle est irréversible et très invalidante à la longue.

Je vis avec cette maladie depuis maintenant près de dix ans. Elle a progressé par palier. Je suis en fauteuil roulant depuis cinq ans et j'ai de très gros troubles de l'élocution. C'est la seule faculté cognitive qui soit touchée. Je conserve mon activité professionnelle, en mi-temps thérapeutique, au sein d'une grosse entreprise pharmaceutique dans laquelle je suis cadre depuis bientôt vingt-trois ans.

”

Christian

1. Qu'est-ce qu'un syndrome cérébelleux ?	24
1.1. Définition – Généralités	
1.2. Les signes cliniques du syndrome cérébelleux	
2. Les différentes sortes d'ataxies cérébelleuses	27
2.1. Les ataxies d'origine génétique	
2.1.1. Un peu de biologie	
2.1.2. Généralités	
2.1.3. Les ataxies de transmission dominante	
2.1.4. Les ataxies de transmission récessive	
2.1.5. Les ataxies liées à l'X	
2.1.6. Les ataxies d'origine mitochondriale	
2.1.7. Les ataxies congénitales	
2.2. Les ataxies sporadiques ou acquises	

Les maladies

Ce chapitre est destiné à montrer en quelques pages l'extrême diversité des ataxies cérébelleuses. Il s'attachera également à présenter les caractéristiques, communes ou non, de ces maladies, les façons de les classer et de les diagnostiquer, et à expliquer les différents modes de transmission.

1. Qu'est-ce qu'un syndrome cérébelleux ?

1.1. Définition – Généralités

Un syndrome cérébelleux n'est pas une maladie en soi mais un ensemble de symptômes caractéristiques d'une atteinte plus ou moins grave du cervelet ou de liaisons nerveuses en relation avec le cervelet, ou encore des deux à la fois. De nombreuses maladies ou atteintes peuvent présenter, entre autres, les signes cliniques d'un syndrome cérébelleux : Parkinson, sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, etc.

Un syndrome cérébelleux se caractérise

Quelques chiffres

On estime à moins de 30 000 le nombre de personnes atteintes par un syndrome cérébelleux en France. Moins de 10 % sont atteintes par une ataxie de transmission dominante, environ 12 % par une ataxie de transmission récessive – dont l'ataxie de Friedreich pour un peu moins de la moitié, soit environ 1 500 personnes en France. Les ataxies liées à l'X sont rarissimes. Lire le paragraphe « 2.1.2. Généralités » pour plus d'informations sur les ataxies de transmissions dominante ou récessive.

essentiellement par une ataxie, c'est-à-dire des troubles de la coordination des mouvements volontaires et de l'équilibre. Alors que la force musculaire et la sensibilité sont normales, le geste est mal réalisé et rate son but. C'est cette anomalie qui a donné son nom à l'ataxie, ataxia, en grec, signifiant « désordre ».

Les syndromes cérébelleux regroupent plusieurs centaines de maladies différentes. Ils peuvent être d'origine génétique, c'est-à-dire qu'une anomalie est inscrite dans le génome du malade. Ils peuvent aussi être d'origine congénitale (présents à la naissance) ou accidentelle (des suites d'une maladie infectieuse, d'un cancer, d'un accident de la route, etc.). Certains sont dits « sporadiques » ou « idiopathiques » lorsque les causes ne peuvent être déterminées.

Un syndrome cérébelleux peut être isolé ou associé à d'autres symptômes. Il peut être d'évolution progressive ou stable. Il peut survenir à tout âge, sans que rien ne permette de le prévoir, chez l'enfant comme chez l'adulte. Il peut toucher des fratries et des familles au sens le plus large. Quelle que soit l'origine de la maladie, le syndrome cérébelleux se caractérise par un ensemble de symptômes, qui ne sont pas systématiquement présents chez tous les malades, et qui sont plus ou

moins graves suivant les personnes.

1.2. Les signes cliniques du syndrome cérébelleux

• Troubles de la station debout et de la marche

Il est difficile pour la personne atteinte d'un syndrome cérébelleux de se maintenir debout immobile. Pour maintenir l'équilibre, les jambes doivent être écartées. Le fait de fermer les yeux n'aggrave pas l'ataxie, sauf si une atteinte sensitive est associée, ce qui est souvent le cas dans les syndromes cérébelleux héréditaires. Pour marcher, les jambes et les bras sont écartés afin de faciliter l'équilibre, les pas sont irréguliers, la démarche est titubante, instable. Pour cette raison, les gens peuvent se méprendre sur l'état de la personne malade. Dans cette situation, le fait d'utiliser une canne signale que l'on est malade et non sous l'emprise de l'alcool.

Suivant le degré de l'atteinte, les signes cliniques peuvent se traduire par une instabilité au demi-tour, une difficulté à s'arrêter, à reculer, à tourner rapidement, à descendre des escaliers, à marcher vite ou à courir, ou, dans les formes graves, une impossibilité à maintenir la position debout (mauvais équilibre du bassin) et, plus tard, la position assise. La canne est souvent la première aide technique utilisée. Puis, quand l'incoordination des mouvements est trop forte, un déambulateur roulant, communément appelé « rollator », peut être utilisé. La mise en place de poids sur le rollator peut le rendre plus stable lorsque le déséquilibre est important.

• Troubles des autres mouvements

L'amplitude du mouvement est exagérée, et le geste n'atteint pas l'objet désiré ou le percute de manière excessive. Le mouvement est lent et retardé dans son initiation. Il est saccadé et manque d'harmonie. Il peut être

difficile d'enchaîner rapidement des mouvements volontaires successifs. La coordination motrice est déficiente. Exemples : saisir un verre, se servir à boire, mettre des lacets, cuisiner, etc.

Syndrome cérébelleux et ataxie : des synonymes ?

Une ataxie est le nom donné lorsque l'on observe chez une personne un manque de coordination des mouvements volontaires.

Un syndrome cérébelleux est responsable de différents troubles, dont l'ataxie, toujours présente et très souvent prépondérante par rapport aux autres troubles. On parle alors d'ataxie cérébelleuse. « Syndrome cérébelleux » et « ataxie » ne sont donc pas synonymes ; néanmoins, il n'est pas rare de voir les deux termes se confondre dans le langage courant.

• Autres manifestations possibles

– La parole peut être saccadée, explosive, mal articulée. Elle est ralentie et retardée dans son initiation. L'importance du souffle pour impulser les sons est primordiale dans certains cas, d'où la nécessité d'avoir une capacité pulmonaire optimale et efficiente. Quand il existe une gêne à la parole de ce type, on parle de dysarthrie cérébelleuse.

– Le tremblement d'action est un signe fréquent. Il se manifeste quand les membres sont en activité, lors d'un geste volontaire, par exemple, en particulier en fin de mouvement. L'amplitude du tremblement augmente le plus souvent quand la personne désire effectuer un geste précis, comme écrire. Il est majoré par l'émotion. Le tremblement disparaît quand les membres reviennent au repos.

– L'hypertonie musculaire (contrac-

tion réflexe des muscles, qui peut durer un certain temps) n'est pas liée au syndrome cérébelleux, même si elle se trouve souvent associée. Cette hypertonie est présente dans trois situations : atteinte pyramidale (hypertonie spastique), atteinte extrapyramidale

Le rôle du cervelet

Le cervelet est situé à l'arrière du crâne, sous le cerveau. Il communique avec l'ensemble du système nerveux. Il contrôle l'équilibre, coordonne le tonus postural et les mouvements volontaires grâce aux informations qu'il centralise sur la position du corps dans l'espace. Toutes les informations envoyées par le cerveau vers le reste du corps – pour marcher, parler, faire un mouvement, etc. – passent par le cervelet afin d'y être affinées. Le cervelet assure ainsi la coordination des mouvements volontaires tels que la marche ou la course et contrôle la posture et l'équilibre. Il permet de moduler et d'adapter la force et la précision d'un geste, la longueur d'un pas, l'ampleur d'un mouvement. Le cervelet synchronise et organise des actions nécessitant l'intervention de différents groupes musculaires. Il communique avec les organes de la vision et de l'audition et intervient indirectement dans les fonctions d'apprentissage (processus cognitifs) et de la mémorisation. Depuis la naissance, les acquis tels que la marche, la parole ou la vue sont coordonnés par le cervelet. Grâce à lui, il est possible de faire les trois en même temps. Les gestes d'une personne atteinte d'un syndrome cérébelleux deviennent séquentiels (la maladie oblige à les faire les uns après les autres), imprécis et lents. Le temps « s'allonge » et les efforts provoquent la fatigue et le manque d'attention.

(hypertonie plastique) et hyperactivité musculaire. Ces trois syndromes peuvent être associés à une atteinte cérébelleuse, mais pas systématiquement.

– Les troubles de la déglutition sont très variables d'un individu à l'autre et ne s'observent que dans des cas particuliers, souvent chez des personnes qui ont une maladie évoluant depuis de nombreuses années. Si ces troubles existent, ils peuvent entraîner des fausses routes (aliments empruntant les voies respiratoires au lieu de l'œsophage) avec un risque d'infection pulmonaire.

– Les troubles oculaires sont fréquents. Leurs manifestations diffèrent d'une ataxie à une autre, ce qui aide les cliniciens à établir le diagnostic.

– Les troubles sexuels au début de la maladie peuvent générer des problèmes psychologiques et une mauvaise entente dans le couple.

• Des signes associés

Suivant l'origine du syndrome cérébelleux, celui-ci peut être associé à d'autres atteintes pouvant toucher différents organes. De manière générale, la personne atteinte d'un syndrome cérébelleux est fatigable, car elle doit en permanence fournir des efforts pour exécuter des gestes simples, marcher, monter un escalier, parler, etc.

Nous avons décrit les difficultés majeures liées à l'ataxie cérébelleuse. Pour une même ataxie, les symptômes et l'évolution de l'atteinte peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre, même au sein d'une famille, d'une fratrie. Cela explique les difficultés de diagnostic avant l'apparition des analyses génétiques et les difficultés à prévoir l'évolution de l'ataxie chez une personne donnée.

Maladies Rares info service



Dans le respect de l'anonymat, Maladies Rares Info Services répond à vos demandes d'information sur une maladie rare ou orpheline

Par téléphone au 01 56 53 81 36

Par courriel à partir du site internet : www.maladiesraresinfo.org

Par courrier postal :
Maladies Rares Info Services
Plateforme Maladies Rares
96 rue Didot - 75014 Paris

Orphanet

Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.
www.orphanet.fr

2. Les différentes sortes d'ataxies cérébelleuses

2.1. Les ataxies d'origine génétique

2.1.1. Un peu de biologie

L'être humain est constitué de plusieurs milliers de milliards de cellules. Les cellules de même type sont réunies en tissus, eux-mêmes réunies en organes. Il existe plus de 200 types de cellules : nerveuses (système nerveux, dont le cerveau et le cervelet), pulmonaires, cardiaques, sexuelles, sanguines, musculaires, etc.

La taille des cellules est environ de 0,02 millimètre (20 microns). Elles fonctionnent comme de petites usines produisant en particulier des protéines. Le rôle des protéines est très divers. Composants essentiels des muscles, elles peuvent être aussi des hormones, des anticorps, des enzymes, etc. La plupart des maladies génétiques sont liées à un défaut de fabrication d'une protéine.

Comme dans n'importe quelle usine, la production connaît plusieurs phases : réception de la matière première – acides aminés, notamment, qui, une fois assemblés, formeront une protéine –, lecture du procédé de fabrication, fabrication de la protéine et, enfin, expédition. Des déchets sont produits pendant ces différentes phases. Lorsque tout fonctionne bien, ils sont évacués hors de la cellule et emportés par la circulation sanguine pour élimination.

Chaque cellule possède un noyau où sont stockés tous les procédés de fabrication indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Cette sorte de grande bibliothèque renferme également toutes les informations nécessaires pour qu'un œuf, résultant de la rencontre fructueuse entre un spermatozoïde et un ovule (fécondation), devienne embryon, puis fœtus, etc. Bref, chaque cellule de l'organisme archive dans son noyau tout ce qu'il faut pour construire un individu et le faire fonctionner. Toutes ces informations sont écrites les unes à la suite des autres sur un support biologique : la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ADN peut être vu comme une très longue phrase d'informations. Sa particularité est d'être écrite avec quatre lettres seulement : A, T, G et C. Ces « lettres » sont en fait de petites molécules – adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C) – appelées « bases azotées ».

Où sont donc les gènes ?

Si l'ADN est une phrase décrivant complètement un organisme, les gènes représentent certains mots de cette phrase. Ces « gènes-mots » sont les plans de montage nécessaires à la fabrication des protéines. Certains gènes sont actifs, d'autres non. Plusieurs gènes peuvent être impliqués dans le mécanisme de fabrication d'une seule protéine. Par ailleurs, un seul gène

peut intervenir dans des mécanismes produisant des protéines différentes.

Le noyau d'une cellule contient donc le génome, l'ensemble des plans de fabrication de l'individu. C'est ce génome que les parents transmettent à leurs enfants. Chaque enfant reçoit une moitié du génome de chacun de ses parents. C'est pour cette raison que le génome est souvent appelé le support de l'hérédité. Près de 25 000 gènes ont été répertoriés chez l'homme grâce au décryptage du génome humain. La taille des gènes est très variable. Elle peut passer d'une centaine à 1 million de « lettres » (les bases azotées). Un gène s'écrira par exemple : TGGATCTGTTAAGATATGCACAGTCTATTTTTGTATAGTATTGA...

Un gène qui bégaye

Dans le cas de l'ataxie de Friedreich, c'est un triplet GAA qui se répète en trop grand nombre dans un gène appelé FXN. La sévérité de la maladie varie en fonction du nombre de GAA en trop.

– De 7 à 32 GAA à la suite les uns des autres : le gène est fonctionnel. La protéine dont il commande la fabrication est normale, il n'y a donc pas de maladie.

– Une centaine de GAA à la suite les uns des autres : la maladie est peu sévère.

– Plus de 800 GAA à la suite les uns des autres : formes sévères de la maladie.

Ces expansions de triplets diminuent plus ou moins fortement le fonctionnement du gène, en l'occurrence la production de frataxine dans le cas de l'ataxie de Friedreich. Cette protéine est indispensable au bon fonctionnement des « centrales énergétiques » des cellules : les mitochondries. Le rôle d'un médicament serait par exemple de redonner aux mitochondries leurs capacités de production d'énergie.

En fait, il s'écrira plutôt :
TGG ATC TGT TAA GAT ATG CAC AGT
CTA TTT TTT GTA TAG TAT TGA...

En effet, les « syllabes » des « mots » sont toujours de trois « lettres ». Celles-ci sont appelées « codons » ou encore « triplets ». Un grand nombre de gènes responsables d'ataxies cérébelleuses possèdent une région dans laquelle un triplet est répété de trop nombreuses fois. Ce « bégaiement » – on parle d'expansion du triplet – rend le gène défectueux. Il fabrique alors une protéine anormale.

Il est important de noter que chaque gène est présent en double exemplaire dans le génome. Un exemplaire – le terme scientifique est « allèle » – provient du père ; l'autre, de la mère. Il arrive souvent que les allèles apportés par chaque parent ne soient pas identiques. Disons que chaque allèle a bien la même fonction, mais ne produit pas tout à fait la même chose. Par exemple, le gène « couleur des pétales » d'une plante pourrait avoir deux allèles identiques (rouge-rouge) ou différents (rouge-blanc). C'est bien le même gène, avec la même fonction, mais pas avec le même résultat.

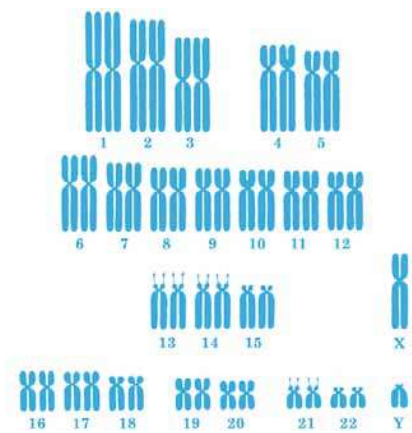
Si les allèles sont différents, deux cas sont possibles. Soit les allèles sont de forces égales, alors ils « s'expriment » tous les deux. La plante ayant deux allèles différents (rouge-blanc) de forces égales aura donc des pétales roses. Soit un allèle a la priorité sur l'autre, il est le seul à s'exprimer. Il est dit « dominant ». Dans ce cas, la plante aura des pétales soit blancs, soit rouges, selon l'allèle qui domine. L'allèle qui reste muet est dit « récessif ».

Et les chromosomes ?

Périodiquement, les cellules se divisent en deux cellules « filles ». Elles se reproduisent. Lors de cette division, la longue molécule d'ADN adopte une forme très particulière : elle se divise en plusieurs morceaux qui se pelotonnent en

prenant une forme caractéristique de « grand X ». Ce sont les chromosomes. Le caryotype (ou caryogramme, c'est-à-dire la carte des chromosomes) est réalisé en photographiant tous les chromosomes d'une cellule. Ils sont ensuite disposés par paires et classés par taille. Des caryotypes sont faits dans le but de détecter des anomalies chromosomiques, comme trois chromosomes 21 au lieu de deux, ou d'identifier certains aspects du génome, comme le sexe. Un caryotype à haute résolution est un examen de deuxième intention, toujours réalisé après un caryotype standard. Il peut détecter des anomalies chromosomiques plus petites.

Le nombre de chromosomes est propre à chaque espèce. L'être humain en possède 46, plus exactement 23 paires, car les chromosomes vont par deux : une paire de chromosomes sexuels – appelés X et X pour la femme, X et Y pour l'homme – et 22 paires de chromosomes non sexuels, numérotées de 1 à 22. Lorsqu'une cellule se reproduit, chaque cellule « fille » ne reçoit qu'un seul exemplaire de chromosomes, soit 23. Elle les duplique par la suite, comme une photocopieuse en quelque sorte, pour en obtenir 46.

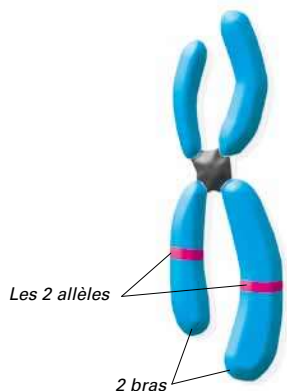


Les 46 chromosomes d'un homme

Précisions de Pierre Rustin, ancien président du conseil scientifique de CSC

Dans une population, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux ou d'hommes, il existe pour un gène donné différentes variations de séquences : pour chacune, on parlera d'un allèle ; donc, pour un gène, il existe plusieurs allèles possibles. Chaque gène est en double exemplaire, l'un reçu de la mère, l'autre du père. Un individu peut recevoir deux allèles identiques ou différents pour un même gène. Les notions de dominance ou de récessivité des allèles font référence aux conséquences fonctionnelles de l'expression des allèles, ce qui détermine le phénotype, c'est-à-dire ce qui se voit à l'examen : par exemple, chez les plantes, la couleur des pétales ; chez les animaux, celle des poils ; mais aussi, chez l'homme, le fait que l'on soit malade ou non malade. On distingue le cas où les deux allèles s'expriment : on parlera d'allèles codominants. Si, à la suite d'une mutation, le produit du gène muté prend le dessus sur l'autre, le gène muté ou l'allèle correspondant sont dits « dominants ». C'est le cas, par exemple, quand le produit d'un seul gène suffit à entraîner une maladie. Cas extrême : lorsque le produit du gène intoxique l'organisme jusqu'à ne pas permettre la vie, on parlera de gène dominant létal. Un tel gène ne pourra pas se propager d'une génération à l'autre s'il s'exprime très tôt dans la vie. Autre situation : il faut que les deux gènes reçus des parents soient mutés pour que la maladie soit présente, on parlera alors d'allèles ou de gènes récessifs. Ou encore : bien que deux copies de chaque gène soient présentes, une seule copie s'exprime, l'autre restant silencieuse à la suite, par exemple, d'une modification biochimique. Les situations où les gènes, cette fois-ci les deux copies, restent silencieuses sont d'ailleurs très fréquentes ; ainsi, au cours du développement, certains gènes ne sont exprimés qu'un petit moment et restent silencieux le restant de la vie. Finalement, le produit de certains allèles ne fonctionne pas, on parlera alors d'allèles nuls.

Le cas des cellules sexuelles est différent. Elles ne possèdent qu'un seul exemplaire de chromosomes. Seule la fécondation résultant de la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule rétablira le bon nombre, les 46 chromosomes, dans l'oeuf ainsi obtenu.



Les deux exemplaires du même gène (les allèles) sont portés par le même chromosome, de part et d'autre de ses « bras ».

2.1.2. Généralités

Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique sont des maladies neurologiques causées par un ou plusieurs gènes défectueux. On dit qu'ils portent des « mutations » (actuellement on utilise plutôt le terme de « variations pathogènes »). Les gènes responsables de ces maladies rares sont en cours d'identification. On en connaît déjà plus de 200.

Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique sont divisées en deux grands groupes, en fonction de leur mode de transmission génétique : **les ataxies de transmission dominante et celles de transmission récessive. Elles débutent toujours de façon insidieuse avec une évolution lentement progressive.**

Dans le cas des ataxies de transmission

dominante, il suffit qu'un des allèles du gène soit muté pour que la maladie se déclare. Le gène muté ou défaillant peut provenir de l'un des deux parents, lui-même malade, ou encore muter spontanément, les deux parents n'étant alors pas malades.

Dans le cas des ataxies de transmission récessive, les deux allèles du même gène doivent être mutés. En effet, si un seul était déficient, l'autre allèle non muté serait dominant et assumerait son rôle, ce qui empêcherait la maladie de se déclarer. Un individu possédant un seul allèle récessif déficient est dit « porteur sain ». Il n'est donc pas malade. Pour qu'il y ait un risque de transmission d'une ataxie récessive, les parents doivent être tous les deux des porteurs sains. Pour plus d'informations, lire les parties « Diagnostic » des ataxies cérébelleuses de transmission dominante (ACAD) et des ataxies cérébelleuses de transmission récessive (ACAR) dans les pages suivantes.

Lorsque le gène muté se situe sur un chromosome non sexuel, la transmission est dite « autosomique ». Une ataxie dite « liée à l'X » signifie que la mutation provient d'un gène situé sur le chromosome sexuel X.

Bien que la recherche progresse à grands pas, il n'existe pas encore de traitement permettant la guérison.

En revanche, la rééducation fonctionnelle (incluant kinésithérapie et orthophonie) et quelques traitements symptomatiques peuvent considérablement améliorer la qualité de vie des personnes ataxiques. Un diagnostic précoce et un bon suivi retardent l'évolution et l'apparition de complications et peuvent, notamment dans le cas de syndromes cérébelleux non évolutifs, permettre de compenser les déficits. **C'est pourquoi une prise en charge médicale et paramédicale est indispensable.**

2.1.3. Les ataxies de transmission dominante

• Caractéristiques

Les ataxies cérébelleuses autosomiques* dominantes (ACAD) touchent environ 5 personnes sur 100 000. Il y a environ 3 000 malades en France. La maladie atteint préférentiellement les adultes âgés de 25 à 50 ans. Cependant, un début dès l'enfance ou au contraire plus tardif, après l'âge de 60 ans, est possible. L'affection touche aussi bien les femmes que les hommes. Les ACAD se manifestent de façon très variable d'un malade à un autre, y compris dans une même famille. Des gènes différents peuvent être en cause suivant les cas. Autrement dit, ces ataxies constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène. Elles évoluent progressivement sur plusieurs décennies ; cependant, les signes peuvent rester stables pendant plusieurs années. Ces ACAD se caractérisent le plus souvent par une atteinte progressive de la démarche, de la posture et des extrémités (gène pour écrire, mouvements non coordonnés), de l'articulation des mots (dysarthrie) et/ou par des troubles oculomoteurs, comme la diplopie (vision double) ou le nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire).

Avant l'apport des recherches en génétique, les ataxies cérébelleuses dominantes étaient appelées selon leurs signes cliniques ou les lésions observées : ataxie de Pierre-Marie (ou hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie), atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC) de type Menzel, atrophie corticale pure de Holmes ou maladie de Machado-Joseph.

Aujourd'hui, elles sont classées en quatre groupes : I, II, III et IV (lire le descriptif ci-après). Dans la classification génétique, ces maladies sont désignées sous le nom d'ataxies spinocérébelleuses ou SCA (spinocerebellar ataxia

en anglais) et sont numérotées selon l'ordre chronologique de la description du gène mis en cause, qu'il soit identifié ou seulement localisé sur un chromosome : de SCA1 à SCA49 (au moment où ce livret est finalisé – Été 2021).

LES ATAXIES CÉRÉBELLEUSES AUTOSOMIQUES DOMINANTES (ACAD) DE TYPE I

Cette forme d'ataxie est la plus fréquente. Les troubles de l'équilibre sont en général révélateurs. Les autres signes de l'atteinte du cervelet sont plus tardifs : paralysie des mouvements des yeux (ophtalmoplégie) ; raideur d'une partie ou de tout le corps (dystonie) ; diminution de la motricité (syndrome dit « pyramidal », dû à une atteinte partielle ou complète de la voie pyramidale, le nerf responsable de la commande motrice entre le cerveau et la moelle épinière) ; troubles de la sensibilité profonde (sensibilité permettant d'avoir conscience de la position du corps) ; diminution du volume des muscles (amyotrophie). Très rarement, une dégradation intellectuelle peut être observée. Ces différentes manifestations apparaissent progressivement au cours de la maladie.

Le phénomène d'anticipation

Beaucoup de mutations identifiées sont dues à une trop grande répétition de triplets de « lettres » dans le gène, le faisant « bégayer ». Cette expansion de triplets a tendance à augmenter à chaque génération, notamment pour les ACAD de type II, mais aussi pour les ACAD de type I. Plus les triplets sont nombreux et plus la maladie est grave et apparaît tôt au fur et à mesure des générations. C'est le phénomène d'anticipation. Dans certains cas assez exceptionnels, la maladie peut même apparaître chez un enfant avant qu'elle se soit manifestée chez le parent qui lui a transmis le gène anormal.

Les recherches en génétique ont montré que les ACAD de type I peuvent être dues à l'altération d'au moins cinq gènes différents, ce qui rend leur étude particulièrement complexe. L'ataxie de Pierre-Marie correspond probablement à une ACAD de type I. L'ataxie de Machado-Joseph est une SCA3 de type I. Les gènes identifiés, ou seulement localisés (on sait sur quel chromosome se trouve le gène muté, mais on ne sait pas encore comment il s'écrit), dans les ACAD de type I sont : SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA9, SCA14, SCA16, SCA17, SCA19, SCA21, SCA22, SCA27 et SCA29.

LES ACAD DE TYPE II

Cette forme est relativement rare. Elle se caractérise par le fait que le syndrome cérébelleux s'accompagne d'une atteinte oculaire : baisse de la vision liée à une dégénérescence de la rétine dans sa région centrale. La maladie évolue vers une atteinte de la vision périphérique, pouvant aboutir à une perte de la vision (cécité). Les autres manifestations associées sont les mêmes que celles observées dans le type I. L'âge de début est extrêmement variable, allant de la première enfance à plus de 70 ans. Si la maladie survient avant l'âge de 20 ans, l'atteinte visuelle peut précéder les troubles de l'équilibre, alors que l'inverse se produit dans les formes plus tardives. Un seul gène (SCA7) est responsable de tous les cas d'ataxies cérébelleuses de type II.

LES ACAD DE TYPE III

Cette forme se caractérise par une ataxie cérébelleuse pure, donc sans autre signe observable que l'atteinte du cervelet. Elle apparaît habituellement à l'âge adulte, mais des formes précoces existent. L'évolution est plus lente que dans les autres types. Les gènes identifiés (ou seulement localisés) dans les ACAD de type III sont : SCA5, SCA6, SCA8, SCA11, SCA12, SCA15, SCA23, SCA26, SCA28, SCA30 et SCA31.

LES ACAD DE TYPE IV

Les ACAD de type IV sont caractérisées par des ataxies et des épilepsies.

Les gènes identifiés (ou seulement localisés) dans les ACAD de type IV sont : SCA10, SCA13, SCA18, SCA20, SCA25, et l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA).

• Diagnostic

Le diagnostic d'une ataxie cérébelleuse autosomique dominante est effectué à partir des signes cliniques observés chez le malade. L'étude de l'arbre généalogique peut apporter des éléments importants. L'examen par résonance magnétique nucléaire (IRM) apporte des informations supplémentaires. Il montre une atrophie du cervelet et souvent du tronc cérébral, sauf dans les ACAD de type III, où l'atrophie est limitée au cervelet.

Enfin, dans un certain nombre de cas, le diagnostic peut être confirmé par un test génétique. En effet, il est possible d'identifier quelques gènes responsables d'ataxies cérébelleuses dominantes (sept gènes parmi les différentes SCA). Mais, actuellement, la plupart ne sont pas accessibles à un test génétique de routine, et beaucoup d'analyses sont réalisées dans un cadre de recherche soumis à des réglementations législatives différentes. Pour cela, des explications adaptées à chaque personne et à sa maladie doivent être données en consultation.

Le test présymptomatique

Le test présymptomatique concerne toute personne majeure qui a un risque de développer une maladie génétiquement déterminée et qui souhaite connaître son statut génétique avant l'apparition des signes de la maladie. Vous trouverez plus d'informations sur les conditions de réalisation de ce test dans le chapitre « La prise en charge médicale ».

Confusion avec d'autres maladies

Différentes maladies peuvent être confondues avec les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes. Il s'agit notamment d'autres affections neurologiques génétiques, comme l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA), les paralésies spastiques héréditaires, la maladie de Huntington et l'ataxie de Friedreich. L'examen génétique, lorsqu'il est réalisable, peut aider à faire la différence entre ces diverses affections. Enfin, il convient d'éliminer d'autres ataxies de causes diverses : métaboliques, inflammatoires, vasculaires, tumorales, etc.

• Transmission

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes se transmettent de génération en génération. Le risque pour un malade de transmettre la maladie à chacun de ses enfants est de un sur deux.

Dans les dessins suivants, le cercle représente un type de gène. Les deux points colorés à l'intérieur du cercle sont les deux allèles de ce gène. Le point rouge signifie que l'allèle est muté, donc déficient.

Dans certains cas, la maladie peut survenir même si la personne n'a aucun antécédent familial. Il s'agit alors d'une mutation nouvelle.

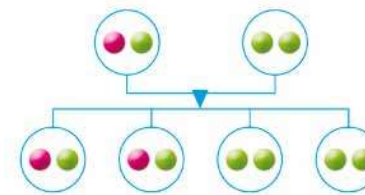


Figure 1 : une personne souffrant d'une ACAD et souhaitant avoir un enfant avec une personne non malade a un risque de transmettre son allèle muté, donc sa maladie, une fois sur deux, et ce, à chaque grossesse.

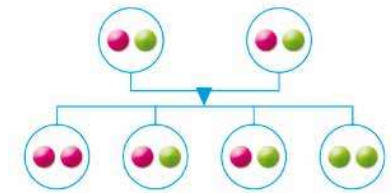


Figure 2 : deux personnes souffrant d'une ACAD auraient une chance sur quatre d'avoir un enfant sain.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) est réalisable, sur le plan technique, si l'anomalie génétique a pu être mise en évidence chez le futur parent. Il est effectué à partir d'un peu de liquide extrait de la cavité amniotique, l'une des trois enveloppes de l'œuf dans lequel se trouve le fœtus. L'amniocentèse permet d'établir le caryotype standard du fœtus, donc de réaliser un diagnostic génétique, et de rechercher certaines infections fœtales (toxoplasmose, cytomégalovirus).

Cet examen, qui ne nécessite pas, la plupart du temps, d'anesthésie locale, comporte un risque faible de fausse couche qu'il convient au préalable de discuter en consultation de génétique. Si le DPN est positif, une interruption médicale de grossesse (IMG) est possible.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a été autorisé par la loi de bioéthique de 1994 dans le cas de couples ayant un risque de transmettre une « maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Le recours au DPI implique de passer par une fécondation in vitro (FIV) autorisant l'implantation dans l'utérus de la future maman d'un ou de deux embryons qui ne portent pas l'anomalie génétique. Cette voie permet de s'affranchir des éprouvantes interruptions médicales de grossesse souvent rencontrées lors du diagnostic

prénatal. L'usage du DPI pose de nombreuses questions d'ordre éthique, notamment dans le type et le nombre de maladies recherchées chez l'embryon à implanter. Il n'est possible que dans quatre centres hospitaliers : Clamart, Montpellier, Nantes et Strasbourg.

- **Traitement**

Il n'existe pas encore de traitement susceptible d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie. Les traitements actuels sont symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils essaient de combattre certains symptômes. Ils tentent également de préserver l'autonomie. Néanmoins, les recherches avancent, certains traitements dont la thérapie génique sont à l'étude sur des modèles animaux. Des apports financiers importants et réguliers sont à même de faire aboutir les recherches plus vite. Deux facteurs peuvent aussi faire beaucoup : la chance et le hasard. Ils seraient encore plus déterminants si les chercheurs talentueux qui travaillent sur ces maladies rares étaient plus nombreux !

2.1.4. Les ataxies de transmission récessive

- **Caractéristiques**

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR) touchent environ 6 personnes sur 100 000. Il y a approximativement 3 600 malades en France. Dans la plupart des cas, la maladie connaît un début précoce, avant l'âge de 20 ans, mais des formes de révélation tardive ne sont pas exceptionnelles. Elle touche aussi bien les femmes que les hommes. Les ACAR constituent un groupe hétérogène de maladies affectant les systèmes nerveux central et périphérique – ainsi que, parfois, d'autres systèmes et organes. 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. Les

ACAR se sont longtemps résumées quasi exclusivement à l'ataxie de Friedreich et à l'ataxie-télangiectasie. Grâce à la mise en évidence de nombreux gènes ces dernières années – gène de la protéine de transfert de l'alphatocophérol (vitamine E) dans l'ataxie avec déficit isolé en vitamine E (AVED), de l'aprataxine dans l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1), de la sénataxine dans l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2), de la saccine dans l'ataxie ARSACS (Ataxie Récessive Autosomique de Charlevoix-Saguenay) etc. –, il est possible de diagnostiquer de nombreuses ataxies récessives. Près de la moitié d'entre elles restent néanmoins « non étiquetées ».

Les ACAR recouvrent donc un grand nombre de maladies rares, les plus fréquentes au sein de la population d'origine européenne étant de loin l'ataxie de Friedreich (prévalence d'environ 1 sur 50 000) l'ataxie-télangiectasie (0,5 sur 100 000) et l'ataxie ARSACS. Les autres formes comme l'AVED, l'AOA1 et l'AOA2 sont un peu moins fréquentes.

Les ACAR peuvent être divisées en quatre types, suivant des critères cliniques et génétiques :

- les ataxies liées à une mutation d'une protéine mitochondriale ;
- les ataxies associées à des anomalies métaboliques ;
- les ataxies associées à des anomalies de réparation de l'ADN ;
- les autres formes d'ataxies.

Exemples d'ACAR liées à une mutation d'une protéine mitochondriale

ATAXIE DE FRIEDREICH

Identifiée en 1881 par le neurologue allemand Nicolas Friedreich, cette ataxie est de loin l'ACAR la plus fréquente en Europe. De 1 000 à 1 500 personnes sont atteintes en France. La fréquence des porteurs sains est de 1 sur 90. Cette maladie est due à la mutation de l'allèle

d'un gène chez un ancêtre caucasien. L'Europe, les pays slaves et méditerranéens, les États-Unis sont touchés. Elle est absente au Japon, en Afrique noire et probablement en Chine. Quelques cas ont été répertoriés en Inde.

Les symptômes de la maladie apparaissent avant l'âge de 20 ans dans 80 % des cas, parfois avant l'âge de 2 ans. Des formes très tardives (plus de 60 ans) sont possibles. Outre l'ataxie, des troubles de l'élocution et de l'articulation de la parole sont courants. La déglutition, le mouvement des yeux, l'acuité visuelle ou l'audition peuvent être atteints plus tardivement. Une atteinte cardiaque, des troubles ostéoarticulaires (scoliose, pieds creux) et un diabète sont parfois associés.

Dans la quasi-totalité des cas, cette ataxie est due à une expansion d'un triplet GAA dans les deux allèles du gène FXN porté par le chromosome 9. Cette expansion diminue l'expression du gène devant produire la frataxine, protéine qui aurait un rôle dans l'incorporation du fer par les mitochondries (petites unités responsables de la production d'énergie dans les cellules de l'organisme). La mort des cellules nerveuses pourrait être due à la toxicité du fer non utilisé qui s'accumulerait dans les cellules, au dysfonctionnement des mitochondries, etc.

ATAXIE LIÉE À UNE MUTATION DU GÈNE ADCK3

Cette ataxie est appelée ARCA2 ou SCAR9. Elle est due à la mutation du gène ADCK3, dont le rôle est de produire une protéine impliquée dans la synthèse de la coenzyme Q10. Cette substance, appelée aussi « ubiquinone », intervient directement au sein des mitochondries pour transformer l'énergie contenue dans la nourriture en énergie utilisable par le corps humain.

Il s'agit d'une ataxie cérébelleuse pure, peu évolutive, débutant avant l'âge de 10 ans.

ATAXIES RÉCESSIVES MITOCHONDRIALES

Les ataxies récessives mitochondriales sont dues à une mutation du gène produisant la polymérase gamma. Cette substance est une enzyme nécessaire à la production de l'ADN des mitochondries, qui est différent de l'ADN du noyau des cellules. Une diminution de la production de polymérase gamma conduit à une baisse de la fonction des mitochondries.

Ces ataxies sont dominées par une ataxie proprioceptive, qui se manifeste par une instabilité de la station debout et de la marche. Une ataxie cérébelleuse peut être associée, ainsi qu'une atteinte cognitive, des troubles psychiatriques, des crises épileptiques, etc.

ATAXIE SPINOCÉRÉBELLEUSE DE DÉBUT INFANTILE

Cette ataxie est appelée communément IOSCA. Là encore, le fonctionnement des mitochondries est affecté par une mutation d'un gène produisant la protéine *twinkle*, une enzyme spécifique de l'ADN mitochondrial. Cette ataxie débute avant l'âge de 2 ans et n'a été décrite, jusqu'à présent, qu'en Finlande.

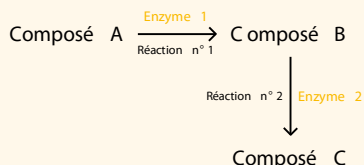
Exemples d'ACAR liées à une déficience métabolique

- **Définitions**

Une enzyme est une molécule, souvent une protéine, capable d'accélérer les réactions chimiques qui ont lieu à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules. Ce sont des catalyseurs biologiques. Lorsque le gène responsable de la production d'une enzyme subit une mutation, il n'est plus en mesure de fabriquer une enzyme fonctionnelle. Les réactions dépendantes de cette enzyme ne sont plus ou mal effectuées, c'est ce qu'on appelle un « déficit enzymatique ». Dans le corps, les réactions chimiques ne sont pas isolées. Elles font partie de successions de réactions imbriquées les unes dans les autres :

c'est le métabolisme. Cet ensemble cohérent de transformations moléculaires se déroule de manière ininterrompue dans la cellule. Il suffit qu'une seule de ces réactions soit altérée pour que la chaîne soit rompue.

Schéma explicatif d'une chaîne de réactions métaboliques rompue lors d'un déficit enzymatique



L'enzyme 1 est déficiente. La réaction n° 1 ne peut pas se faire. Le composé A s'accumule, car il n'est pas dégradé. Le composé B n'est pas synthétisé. La réaction n° 2 ne peut donc pas avoir lieu, bien que l'enzyme 2 soit fonctionnelle. La chaîne est bloquée.

Un déficit enzymatique entraîne donc un désordre cellulaire par la carence d'un composé (B ou C dans l'exemple) ou par la toxicité de composés qui s'accumulent (A), à l'origine de maladies métaboliques.

ATAXIE AVEC DÉFICIT EN VITAMINE E (AVED)

Le gène responsable de l'AVED produit une protéine, appelée TTPA, assurant le transfert et le recyclage de la vitamine E dans les cellules de l'organisme. La vitamine E est un antioxydant qui protège la cellule des dégâts causés par des molécules particulièrement réactives : les radicaux libres. Si cette protéine est déficiente, la vitamine E n'est plus recyclée et disparaît rapidement du corps après son absorption. Privés de l'effet protecteur de la vitamine E, les neurones seront lésés par les radicaux libres. Cette ataxie est presque aussi fréquente que l'ataxie-télangiectasie. Elle touche essentiellement des familles originaires du bassin méditerranéen. L'âge auquel

début la maladie se situe entre 5 et 15 ans dans sa forme méditerranéenne, alors que celle présente au Japon commence entre 20 et 50 ans. Ses symptômes sont très proches de ceux de l'ataxie de Friedreich, au point qu'on l'appelle parfois « ataxie de Friedreich-like », mais la présence de problèmes cardiaques et de diabète est plus rare. Une simple prise de sang pour doser le taux de vitamine E suffit à différencier l'AVED de l'ataxie de Friedreich. Un taux de vitamine E inférieur à 1,7 milligramme par litre de sang, en l'absence d'une autre pathologie (maladie de Crohn, mucoviscidose, etc.), doit faire penser à l'AVED. Cette ataxie est traitée par la prise quotidienne de vitamine E par voie orale. Le traitement empêche la maladie de progresser. Il doit être associé à la rééducation fonctionnelle. Un test génétique existe, mais il n'est pas nécessaire au diagnostic. Il est cependant recommandé pour dépister les frères et sœurs, afin de pouvoir, en cas de résultat positif, commencer un traitement avant l'apparition des premiers signes de la maladie.

ABÉTALIPOPROTÉINÉMIE

Cette maladie se traduit par l'absence ou par une forte diminution, dans le sang du patient, d'une variété de protéines : les bétalipoprotéines. L'anomalie génétique se situe au niveau du gène qui produit une protéine responsable de la bonne absorption des graisses dans l'organisme. La maladie fait chuter les taux de cholestérol et de triglycérides. Par ailleurs, elle entraîne une carence en vitamine E et donc des troubles neurologiques. Les symptômes apparaissent entre 6 et 12 ans et sont proches de ceux de l'AVED pour ce qui concerne les troubles neurologiques. Il existe un traitement, qui ne peut être prescrit qu'avec un encadrement et un contrôle médicaux.

XANTHOMATOSE CÉRÉBROTENDINEUSE

La xanthomatose cérébrotendineuse est due à une mutation d'un gène qui

produit une enzyme de la famille des hydroxylases intervenant dans la formation des acides biliaires. Outre une accumulation de cholestanol – qui n'est plus dégradé par les acides biliaires –, cette maladie se caractérise par des diarrhées dans la première enfance, une cataracte précoce, des xanthomes tendineux (petites tumeurs bénignes situées sur les tendons) dans l'adolescence et à l'âge adulte, et par l'apparition de troubles neurologiques : syndrome cérébelleux, signes pyramidaux, voire une atteinte cognitive. Le traitement repose sur la prise quotidienne d'acide chénodésoxycholique, qui se substitue aux acides biliaires déficients.

MALADIE DE REFSUM

La maladie de Refsum est une maladie du métabolisme, autosomique récessive, décrite en 1946 par le Norvégien Sigvald Bernhard Refsum. Elle est due à une anomalie génétique entraînant le déficit d'une enzyme responsable de la dégradation des acides gras comme l'acide phytanique. Issu des aliments, cet acide doit être régulièrement dégradé. Son accumulation progressive dans tous les organes provoque des lésions essentiellement dans la rétine, le système nerveux central et les nerfs périphériques. Les symptômes débute habituellement entre 10 et 20 ans et associe une ataxie cérébelleuse, une polyneuropathie démyélinisante (atteinte des nerfs périphériques s'accompagnant d'une inflammation et d'une dégradation de la myéline, la gaine qui entoure les cellules nerveuses), une surdité et une rétinite pigmentaire. Le traitement repose essentiellement sur un régime mis en place lors de la consultation pluridisciplinaire au centre de référence : régime pauvre en acide phytanique, que l'on trouve dans les produits laitiers, le poisson, la viande des ruminants et la graisse. Il doit être encadré par un diététicien.

AUTRES ATAXIES

Une ataxie cérébelleuse peut révéler d'autres maladies métaboliques : la maladie de Niemann-Pick de type C, certaines gangliosidoses, la maladie de Krabbe, ou encore le CDG syndrome. Le CDG (Congénital Disorders of Glycosylation) est dû à un déficit enzymatique au niveau de la glycosylation. La glycosylation est une chaîne de réactions chimiques permettant d'ajouter un glucose à une protéine : on obtient une glycoprotéine. Le plus courant est le CDG 1a.

Exemples d'ACAR liées à un déficit de la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou du métabolisme de l'acide ribonucléique (ARN)

Gardez à l'esprit que chaque cellule stocke dans son noyau tous les procédés de fabrication des protéines indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Les instructions sont « écrites » dans l'ADN. En sachant que le lieu de production des protéines est à l'extérieur du noyau, comment le procédé de fabrication y est-il envoyé ? La cellule copie les informations nécessaires de l'ADN sur une molécule appelée « acide ribonucléique (ARN) ». Elle produit en quelque sorte une photocopie portée par un messenger. Une fois hors du noyau, la « photocopie » sera lue et la production de protéines pourra démarrer.

Il n'est pas rare que des erreurs de transcription interviennent lorsque la cellule fait une copie de son ADN. Heureusement, des mécanismes de réparation sont prévus pour les corriger. Des gènes sont impliqués dans ces mécanismes ; s'ils sont altérés, alors les mécanismes de réparation aussi, ce qui peut engendrer, entre autres, différentes ataxies.

ATAXIE-TÉLANGIECTASIE

Cette ataxie débute le plus souvent avant l'âge de 5 ans, mais des formes tardives sont possibles. Elle s'accompagne de

nombreux signes cliniques : ataxie, apraxie oculomotrice, télangiectasies oculaires et cutanées (dilatation permanente des vaisseaux, sous forme de fines lignes de couleur rouge à violet, pouvant mesurer de quelques millimètres à quelques centimètres de long), déficit immunitaire, etc. La personne atteinte connaît des infections à répétition et peut avoir une prédisposition à certains cancers.

ATAXIE AVEC APRAXIE OCULOMOTRICE DE TYPE 1 (AOA1)

L'AOA1 est due à la mutation d'un gène appelé APTX, situé sur le chromosome 9. Il est responsable de la production de l'aprataxine, protéine impliquée dans le mécanisme de réparation de l'ADN. Cette ataxie débute le plus souvent avant l'âge de 10 ans, mais des formes tardives existent. Le symptôme majeur est l'ataxie cérébelleuse. Dans 80 % des cas, des mouvements anormaux, chorée (mouvements incontrôlables, brusques et irréguliers, de courte durée, de tout ou partie du corps) ou dystonie (contractions musculaires intenses et involontaires), sont présents. Ils peuvent diminuer au cours de l'évolution. Les autres symptômes sont : apraxie oculomotrice, retard mental et polyneuropathie sensitive et motrice particulièrement sévère.

ATAXIE AVEC APRAXIE OCULOMOTRICE DE TYPE 2 (AOA2)

L'AOA2 est l'ataxie récessive la plus fréquente après l'ataxie de Friedreich. L'anomalie génétique provient de la mutation d'un gène appelé SETX, situé sur le chromosome 9. Ce gène produit la sénataxine, une enzyme jouant un rôle dans la maturation et la terminaison des ARN. Lorsqu'un seul allèle de ce gène est muté, il peut être impliqué dans des formes familiales de sclérose amyotrophique de transmission dominante (ALS4).

Cette ataxie débute dans l'adolescence. Ses symptômes sont l'ataxie cérébelleuse, une apraxie oculomotrice dans

25 % à 50 % des cas, une polyneuropathie sensitive et motrice moins sévère que pour une AOA1, et parfois une raideur d'une partie ou de tout le corps (dystonie).

ATAXIE SPINOCÉRÉBELLEUSE AVEC NEURO-PATHIE AXONALE (SCAN1)

Cette ataxie a été détectée et décrite dans une seule famille. Elle est associée à une mutation du gène TDP1, situé sur le chromosome 14. Ce gène est responsable de la production d'une enzyme impliquée dans la réparation des cassures de l'ADN. Elle débute généralement dans l'enfance avec une ataxie, une polyneuropathie sensitivomotrice axonale, mais pas d'apraxie oculomotrice.

Exemples d'autres formes d'ataxies cérébelleuses autosomiques récessives

ATAXIE SPASTIQUE DE CHARLEVOIX-SAGUENAY (ARSACS)

L'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay est due à des mutations dans le gène SACS produisant la saccine. Le rôle de cette protéine serait d'assister d'autres protéines en les aidant à conserver leur structure tridimensionnelle en bon état. La saccine serait donc une protéine « chaperon ».

L'Arsacs débute vers l'âge de 2 ans, mais, dans certains cas, les premiers symptômes n'apparaissent que vers 10 ans. Ces symptômes sont essentiellement une paraparésie spastique* progressive, se compliquant par la suite d'une ataxie cérébelleuse, puis d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale. Des anomalies ophtalmologiques caractéristiques sont possibles.

ATAXIE CÉRÉBELLEUSE DE TYPE 1 (ARCA1)

L'ARCA1 est due à une mutation d'un gène produisant une protéine de la famille des spectrines, appelée SYNE1.

Elle pourrait avoir un rôle dans l'architecture du cervelet.

Cette ataxie débute entre 17 et 46 ans. Elle est caractérisée par une ataxie cérébelleuse pure, c'est-à-dire sans autre symptôme particulier, hormis une irritation pyramidale chez certains patients. Elle est peu évolutive.

SYNDROME DE MARINESCO-SJÖGREN (MSS)

Comme pour l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, ce syndrome est dû à une déficience d'un gène impliqué dans la production d'une protéine chaperon.

Le syndrome débute dans la petite enfance. Il associe une ataxie, un retard mental et une cataracte de début infantile ou juvénile. Une atteinte musculaire, voire un hypogonadisme (dysfonctionnement des ovaires ou des testicules) sont des signes cliniques possibles.

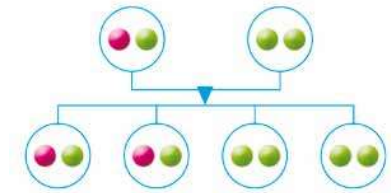
Diagnostic

Le diagnostic clinique des ACAR doit être confirmé par des examens complémentaires de neuroimagerie (IRM, scanner), des tests électrophysiologiques, et des analyses génétiques lorsque le gène responsable de la maladie a été identifié. Un diagnostic clinique et génétique correct est essentiel pour adapter le pronostic, le conseil génétique et, dans certains cas, le traitement pharmacologique. En raison du mode de transmission autosomique récessif, les antécédents familiaux sont rares.

Transmission

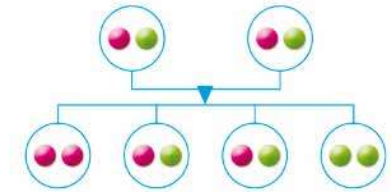
Dans les dessins suivants, le cercle représente un type de gène. Les deux points colorés à l'intérieur du cercle sont les deux allèles de ce gène. Le point rouge est l'allèle récessif muté.

Couple comprenant un porteur sain



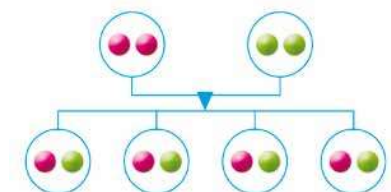
Dans ce cas, le couple n'a aucun risque de donner naissance à un enfant malade. Il y a un risque sur deux que leur enfant soit porteur sain à son tour.

Couple comprenant deux porteurs sains



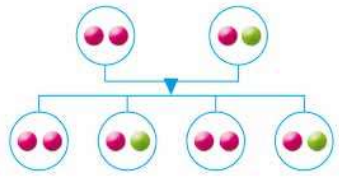
Chaque descendant d'un couple dont les conjoints sont porteurs sains a un risque sur quatre d'être malade. Le risque d'être porteur sain est de un sur deux.

Couple comprenant une personne atteinte d'une ataxie cérébelleuse autosomique récessive (ACAR)



Dans ce cas, le couple donnera toujours naissance à un enfant porteur sain de la maladie.

Couple comprenant une personne atteinte d'une ACAR et un porteur sain de la même ACAR



La probabilité de transmission des deux gènes mutés est de 50%.

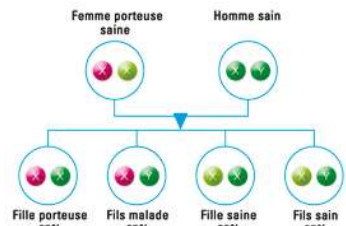
• Traitement

À ce jour et sauf exception, la plupart de ces ataxies n'ont pas de traitement spécifique. Seule la rééducation permet d'améliorer ou de ralentir l'évolution des signes cliniques de la maladie. Les ACAR sont des pathologies à la fois rares et complexes, mais leur description s'est nettement améliorée ces quinze dernières années. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques reliant l'anomalie génétique identifiée à la dégénérescence cérébelleuse, ainsi que la mise au point de méthodes d'exploration et de diagnostic génétiques de plus en plus sophistiquées et de traitements efficaces sont les défis des prochaines décennies.

2.1.5. Les ataxies liées à l'X

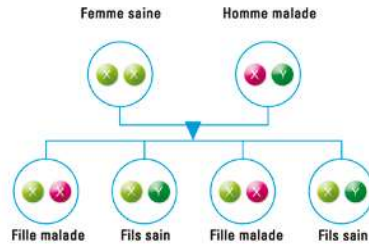
• Caractéristiques

Les ataxies liées à l'X peuvent être de transmissions dominante ou récessive. La mutation est portée par le chromosome X.



Transmission récessive liée à l'X
(le cas «homme porteur sain» n'est pas représenté)

Le risque d'avoir un garçon malade est de 25% à chaque grossesse. Un homme porteur du chromosome X muté sera malade et donnera naissance uniquement à des garçons sains et des filles porteuses.



Transmission dominante liée à l'X
(le cas «femme malade» n'est pas représenté)

Dans ce cas, le risque d'avoir une fille malade est de 50% à chaque grossesse.

2.1.6. Les ataxies d'origine mitochondriale

• Caractéristiques

Ces ataxies sont différentes des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives mitochondriales (ACAR), car la mutation est ici portée par l'ADN des mitochondries (petites unités responsables de la production d'énergie dans les cellules de l'organisme). Il existe en effet une petite quantité de notre ADN qui n'est pas porté par les chromosomes dans le noyau des cellules mais qui se situe à l'intérieur même des mitochondries. On appelle cet ADN : ADN mitochondrial (pour les distinguer de l'ADN nucléaire). Les syndromes MERRF, MELAS, de Kearns-Sayre et NARP sont les plus connus.

• Diagnostic

Le diagnostic peut être posé grâce à la lecture précise (le séquençage) de l'ADN mitochondrial.

Lors de la fécondation, l'ovule et le spermatozoïde apportent tous deux leur matériel (ou patrimoine) génétique, leur

ADN, mais à une petite différence près : seul l'ovule apporte son ADN mitochondrial. Les mitochondries du spermatozoïde sont en effet détruites au moment de la fécondation. Les mitochondries de la cellule-œuf proviennent exclusivement de l'ovule. La transmission de l'ADN mitochondrial se fait donc uniquement de la mère à l'enfant, ce qui implique qu'une maladie liée à une mutation d'un gène mitochondrial est forcément d'origine maternelle.

2.1.7. Les ataxies congénitales

• Caractéristiques

Les ataxies congénitales sont caractérisées par la présence d'un syndrome cérébelleux qui se présente initialement sous la forme d'une hypotonie et d'un retard psychomoteur à la naissance ou dans les premiers mois de vie, symptômes auxquels succède une ataxie cérébelleuse dans la petite enfance, chez des enfants qui font habituellement des progrès. S'y associe fréquemment des troubles oculomoteurs, une déficience intellectuelle de sévérité variable qui peut néanmoins être absente, et parfois d'autres signes neurologiques ou extra-neurologiques. Il s'agit essentiellement de maladies génétiques, avec des causes multiples. Les ataxies congénitales sont considérées comme des pathologies développementales, non-progressives.

• Particularités des ataxies du très jeune enfant

La symptomatologie du syndrome cérébelleux chez le très jeune enfant diffère de celle de l'adulte ou de l'enfant plus âgé. Le signe principal est une hypotonie, responsable d'un retard dans les acquisitions motrices, tenue de tête, tenue assise, puis debout, préhension des objets. Par la suite, le tonus s'améliore et le syndrome cérébelleux prend sa forme classique, ataxie de la tête, du tronc, ataxie de la marche, dysmétrie, adiadococinésie, tremblement, dysarthrie. Les acquisitions psychomotrices se font avec plus ou moins de retard, la marche autonome

pouvant être acquise au-delà de l'âge de 10 ans dans certains cas. Peu d'enfants n'accèdent pas à la marche autonome. Le syndrome cérébelleux s'améliore au fil des années mais persiste de façon variable jusqu'à l'âge adulte.

Des troubles oculomoteurs à type d'apraxie oculo-motrice, poursuite saccadique, nystagmus sont fréquemment associés. Ces signes sont difficiles à caractériser chez le tout petit et peuvent donner une impression de malvoyance. La déficience intellectuelle (DI) est un signe associé inconstant, certains enfants ayant une intelligence tout à fait normale. Lorsqu'elle est présente, la DI est de sévérité très variable, de légère, permettant une scolarité normale au moins dans les petites classes, au prix de quelques adaptations, à sévère. Le développement du langage peut être normal mais est parfois retardé. La lenteur est une des caractéristiques du syndrome cérébelleux. Elle se manifeste dans les gestes mais affecte également la vitesse de traitement, et peut gêner les apprentissages et la scolarité, même en dehors de toute déficience intellectuelle. Une fatigabilité de sévérité variable est fréquente.

D'autres signes neurologiques sont parfois présents : épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome pyramidal. Une atteinte neurosensorielle peut être associée à l'ataxie (rétinopathie, atrophie optique, surdité). Indépendamment de l'intérêt évident de les dépister pour une meilleure prise en charge du patient, ces signes associés prennent toute leur importance lors de la démarche de diagnostic étiologique.

• Causes génétiques des ataxies congénitales

Une anomalie chromosomique emportant tout ou partie d'un gène important peut être responsable d'une ataxie congénitale. Ce type d'anomalie est rare mais doit être recherché par un examen approprié (array-CGH).

Les anomalies du métabolisme, accessibles à un diagnostic biochimique à partir de prélèvement sanguin, urinaire ou de liquide céphalo-rachidien (anomalie de glycosylation des protéines, cytopathie mitochondriale, maladie lysosomale de type gangliosidose, déficit en transporteur intracérébral du glucose, etc...) ne représentent pas plus de 1% des ataxies congénitales. Il est important de les écarter, à la fois pour le conseil génétique et pour la prise en charge qui peut être spécifique (régime cétogène dans le déficit en transporteur du glucose, etc...).

La majorité des ataxies congénitales est liée à des causes génétiques non métaboliques. Tous les modes de transmissions sont possibles (autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l’X, sporadique) mais dans 60% des cas, il s’agit d’un mécanisme génétique accidentel (mutation « de novo » non présente chez les parents).

L’identification des gènes responsables a bénéficié des techniques de séquençage haut débit et en particulier du séquençage d’exome. Plus de 40 gènes sont désormais connus. Ces gènes codent pour des protéines intervenant dans des voies métaboliques très différentes, métabolisme du glutamate (GRM1, SPTBN2, GRID2), canaux ioniques (CACNA1A, ITPR1, CA8, KCNJ10, KCNC3), mitochondrie (SACS, PMPCA, ADCK3), migration neuronale (VLDLR), protéines chaperones (SIL1), anomalie de l’autophagie (RUBICON, SNX14), ou mécanisme physiopathologique inconnu (WDR81, ABCB7, ATCAY, ATP2B3). Les gènes les plus fréquemment impliqués sont ITPR1, CACNA1A, KIF1A, SPTBN2, KCNC3 et BRAT1.

2.2. Les ataxies sporadiques ou acquises

• **Caractéristiques**

Les ataxies sporadiques ou acquises ont des causes très diverses. Elles peuvent être d’origine infectieuse, auto-

immune, inflammatoire, paranéoplasique, tumorale, toxique (éthanolique), traumatique, etc. Souvent le mode d’apparition des symptômes est très rapide voir brutal.

Les syndromes cérébelleux paranéoplasiques sont définis par l’association du trouble neurologique avec un cancer systémique, en l’absence d’invasion du système nerveux par la tumeur, de métastases ou de causes toxiques, infectieuses, métaboliques ou carenciales. Ils touchent aussi bien les hommes que les femmes, mais les proportions sont différentes en fonction du type de tumeur associé. L’âge de survenue reflète l’âge de survenue des cancers. Dans plus de 60 % des cas, le syndrome cérébelleux est diagnostiqué avant la découverte de la tumeur (plusieurs mois avant parfois). Celle-ci est initialement de petite taille, et un traitement curatif du cancer peut être envisagé si un diagnostic précoce est fait.

L’auto-immunité peut également être impliquée dans certains cas d’ataxies cérébelleuses d’origine non paranéoplasique. Par exemple, le syndrome cérébelleux avec anticorps anti-GAD touche essentiellement des femmes (90 %), avec un âge médian de 55 ans au début de la symptomatologie cérébelleuse. Une histoire familiale de maladie auto-immune telle que diabète insulino-dépendant ou maladies thyroïdiennes est fréquente.

Le syndrome cérébelleux associé à une hypersensibilité au gluten touche, quant à lui, principalement des hommes (65 %), avec un âge moyen de 54 ans au début des troubles cérébelleux. Aucune histoire familiale d’ataxie cérébelleuse n’a été relevée.

Glossaire

Autosomique : non lié à un chromosome sexuel.

Protéine : sorte de long collier de perles, chaque perle étant un acide aminé, replié en pelote. C’est la structure tridimensionnelle de cette pelote qui donne à la protéine sa fonction biologique.

Paraparésie : désigne la paralysie légère des membres inférieurs. C’est une forme atténuée de paraplégie. Une paraparésie spastique est une affection héréditaire autosomique dominante. Elle est rare et évolutive. Elle se caractérise par une diminution de la force des jambes. Le terme « spastique » signifie « caractérisé par des spasmes ».