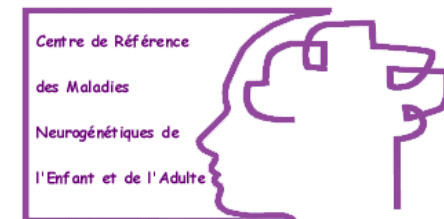


Les ataxies cérébelleuses génétiques

Dr P. Charles MD, PhD
Département de Génétique
Département de Neurologie
Hôpital de la Salpêtrière, Paris.





Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière
47/83 bd de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13

Consultation de Génétique

Tel : 01 42 16 13 46

Fax : 01 42 16 13 64

Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique

Tel : 01 42 17 76 47

Fax : 01 42 17 76 18

EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES Consentement pour une personne Majeure

(établi en 3 exemplaires : 1 pour l'intéressé, 1 pour le laboratoire
et 1 à conserver dans le dossier médical)

Je, soussigné(e) (nom, prénom)

né(e) le.....

Certifie avoir reçu du Drune information compréhensible concernant (nom de la
maladie)

J'ai compris qu'une analyse génétique m'est proposée à partir d'un prélèvement sanguin (ou d'autre nature). Cette analyse a pour but de déterminer si un de mes gènes ou un de mes chromosomes présente une anomalie en rapport avec la maladie citée ci-dessus. Ce prélèvement sanguin ne pourra pas être utilisé pour d'autres études sans mon consentement.

Les résultats de cette analyse me seront transmis au cours d'une consultation par le médecin prescripteur. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'au(x) médecin(s) que je désignerai.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais. J'ai bien compris les implications possibles du test génétique et je pourrai obtenir toute information complémentaire auprès du médecin cité ci-dessus.

J'ai compris que si une anomalie grave était mise en évidence je devrais transmettre cette information au reste de ma famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrais choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma famille
- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma famille. Dans ce cas, je lui communiquerai leurs coordonnées.

Des informations génétiques sans lien avec ma pathologie mais pouvant avoir un impact sur ma santé ou celle de mes enfants peuvent être mises à jour. Dans ce cas j'en serai informé.

Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande. Dans ce cas, j'en informerai par écrit le médecin désigné ci-dessus. Cette décision ne modifiera en rien ma prise en charge médicale.

J'accepte que cette analyse génétique soit effectuée dans le but :

- de rechercher une origine génétique à ma maladie (diagnostic étiologique)
- d'un diagnostic prédictif (gène/mutation.....)
- d'une recherche d'hétérozygotie pour une maladie récessive ou liée à l'X (gène/mutation :

J'accepte que mes résultats soient utilisés pour faciliter la réalisation de tests génétiques chez les membres de ma famille qui en feraient la demande : OUI NON

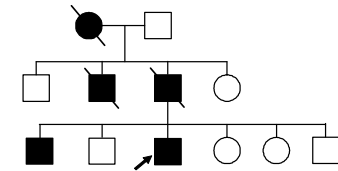
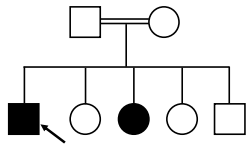
J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale, dans le cadre de la maladie désignée ci-dessus, sans limitation de temps : OUI NON

Fait à le

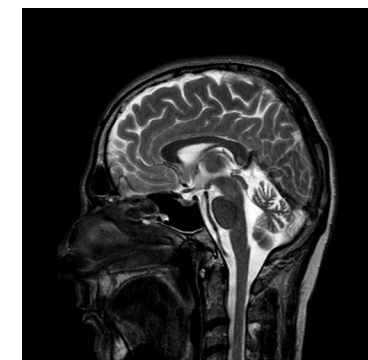
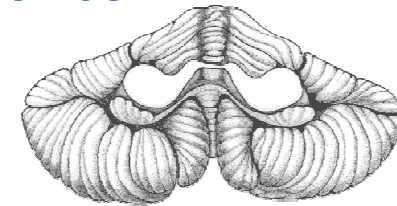
Signature :

Signature du Médecin :

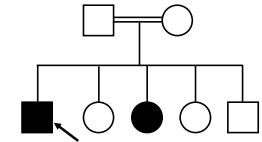
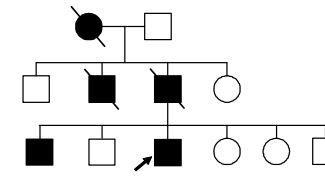
Ataxies cérébelleuses génétiques



- Groupe hétérogène et complexe
- Affections héréditaires neurodégénératives progressives
- Affectant le cervelet et/ou
 - colonne postérieure de la moelle épinière
 - nerfs périphériques
- Caractérisées par un syndrome cérébelleux
- ± autres symptômes neurologiques ou extra-neurologiques
- Different modes de transmission:
 - - Autosomiques dominantes
 - - Récessives (AF)
 - - Mitochondriale
 - - Liées à L'X



Classification des ataxies cérébelleuses héréditaires



■ Transmission

- Dominante, récessive, liée à l’X, mitochondriale

■ Phénotypes cliniques

- Variable+++

Ancienne classification de Harding

■ Neuropathologie

■ Mécanismes physiopathologiques

■ Gènes et leurs mutations:

- Plus de 60 gènes (>200 mutations)

Nouvelle classification: SCA 1-38

Mécanismes physiopathologiques

- **Dysfonctionnement mitochondrial**
 - nucléaire: FA
 - mitochondrial: KSS, MERRF, MELAS, NARP
 - SCA28 (AGFL3)
- **Défaut de la réparation de l'ADN**
 - AT (ATM), ATLD (MRE11), AOA1 (APTX), AOA2 (SETX)
- **Accumulation ou défaut de dégradation de l'ADN**
 - Expansions de polyglutamines (SCA 1, 2, 3, 6, 7 and 17)
 - ARSACS (chaperon)
- **Anomalies des canaux ioniques**
 - EA1 (KCNA1), EA2 (CACNA1A)
 - SCA13 (KCNC), SCA14 (PKC), SCA27 (FGF14)
- **Protéine TAU:**
 - SCA11 (TTBK2)
- **Glutamate**
 - SCA5 (SPTBN2, spectrin)
- **Inconnu**
 - Vitamin E deficiency (TTPA), ATCAY (caytaxin)

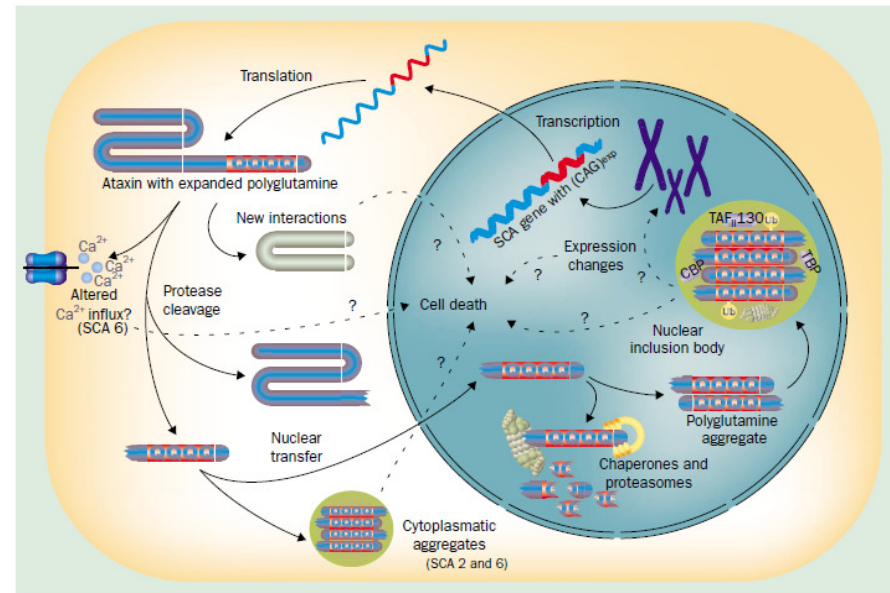


Figure 4. Schematic of the current understanding of the pathogenesis of SCA caused by polyglutamine expansions. Only fragments of the protein containing the polyglutamine repeats are detectable in intranuclear inclusion bodies; therefore the protein is probably cleaved by caspases before entering the nucleus. Polyglutamine aggregates form in the cytoplasm and the nucleus. Chaperones and proteasomes are used to refold or dispose polyglutamine-containing fragments in order to prevent further aggregation. Small aggregates sequester other proteins and protein complexes including proteasomes and transcription factors to form nuclear inclusion bodies.

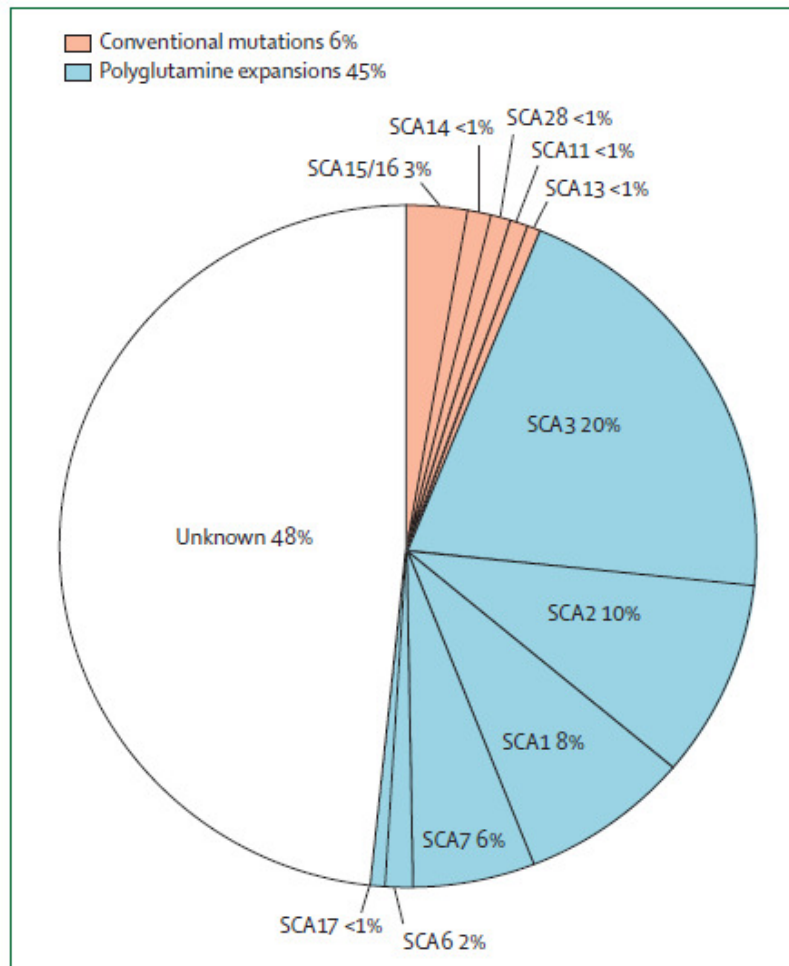
ADCA: SCA1-38

Autosomal Dominant Ataxias	Neurologic phenotype (Gait ataxia is a constant feature)	Triplet Repeat size	Gene locus gene product				
Spinocerebellar ataxia-1 (SCA-1)	Peripheral neuropathy, Pyramidal signs, Ophthalmoparesis	CAG expansion 39-83 (6-36 normal range)	6p23 Ataxin-1 (ATXN1)	Spinocerebellar ataxia-19 (SCA-19)	Slowly progressive ataxia, hyporeflexia, Cognitive decline	–	1p21-q21
Spinocerebellar ataxia-2 (SCA-2)	Abnormal ocular saccades Hyporeflexia, dementia Peripheral neuropathy, less frequent extrapyramidal findings	CAG expansion 34-400 (15-31 normal range)	12q24.1 Ataxin-2 (ATXN2)	Spinocerebellar ataxia-20 (SCA-20)	Dysarthria Dystonia Calcification of dentate nucleus	–	11p13-q11
Spinocerebellar ataxia-3 (SCA-3) / (MJ disease)	Pyramidal, extrapyramidal, and ocular movement abnormalities, amyotrophy and sensory neuropathy	CAG expansion 53-86 (≤47 normal range)	14q21 Ataxin-3 ATXN3	Spinocerebellar ataxia-21 (SCA-21)	Mild ataxia and cognitive delay Extrapyramidal features, hyporeflexia	–	7p21-p15.1 TMEM240
Spinocerebellar ataxia-4 (SCA-4)	Sensory axonal neuropathy and pyramidal signs		16q22.1 Secretory carrier associated membrane protein 4 (SCA4)	Spinocerebellar ataxia-22 (SCA-22)	Gradual onset slow progression, pure ataxia, nystagmus and dysarthria	–	1p21-q23
Spinocerebellar ataxia-5 (SCA-5)	Early onset, relatively pure cerebellar ataxia with dysarthria Slow progression		11p13, mutation in SPTBN2 gene-	Spinocerebellar ataxia-23 (SCA-23)	Ataxia of late onset, slow progression Sensory loss, vibration loss	–	20p13-p12.3
Spinocerebellar ataxia-6 (SCA-6)	Slowly progressive,, pure cerebellar ataxia with dysarthria, nystagmus, occasional mild sensory loss	CAG expansion 20-33 (≤18 normal range)	19p13 altered 1A subunit of the voltage dependent calcium channel (CACNA1A)	Spinocerebellar ataxia-25 (SCA-25)	Severe sensory neuropathy, gastro-intestinal symptoms	–	2p21-q15
Spinocerebellar ataxia-7 (SCA-7)	Visual loss retinal degeneration, dysarthria, variable pyramidal sign	CAG expansion 37->300 (4-35 normal range)	3p14.1-p12 Ataxin-7,	Spinocerebellar ataxia-26 (SCA-26)	Dysarthria Ocular pursuit abnormalities	–	19p13.3
Spinocerebellar ataxia-8 (SCA-8)	Hyperreflexia, spasticity Impaired vibration sense	CTG expansion 100-250 (15-52 normal range)	13q21 KLHL1AS	Spinocerebellar ataxia-27 (SCA-27)	Gait and limb ataxia, tremors Orofacial dyskinesias Behavioral outbursts	Fibroblast Growth Factor 14 related Truncating mutations	13q34
Spinocerebellar ataxia-10 (SCA-10)	Frequent seizures, neuropathy	ATTCT expansion 280->4500 (10-22 normal range)	22q13 Ataxin-10 ATXN10	Spinocerebellar ataxia-28 (SCA-28)	Ophthalmoparesis, hyper-reflexia		18p11.22-q11.2
Spinocerebellar ataxia-11 (SCA-11)	Rare Slowly progressive mild ataxia		15q14-q21.3 SCA11	Spinocerebellar ataxia-29 (SCA-29)	Early onset non-progressive ataxia, vermian hypoplasia		18p11.22-q11.2
Spinocerebellar ataxia-12 (SCA-12)	Tremor at onset, Late dementia	Non coding CAG expansion 45-63 (7-31 normal range)	5q31 Serine Threonine Protein phosphatase 2A PPP2R2B	Spinocerebellar ataxia-30 (SCA-30)	Mild lower limb hyper reflexia, hypermetric saccades with normal vestibulocular reflex		4q34.3-q35.1
Autosomal Dominant Ataxias	Neurologic phenotype (Gait ataxia is a constant feature)	Triplet Repeat size	Gene-gene product				
Spinocerebellar ataxia-13 (SCA-13)	Childhood onset Associated cognitive delay Short stature	–	19q13.3- q14.4 KCNC3 gene	Spinocerebellar ataxia-31 (SCA-31)	Progressive sensorineural hearing impairment,	(TGGAA)n repeat insertion	16q22.1 BEAN ;
Spinocerebellar ataxia-14 (SCA-14)	Facial myokymia Eye movement abnormalities Axial myoclonus, dystonia, vibratory loss Late onset can be pure ataxia	–	19q13.4 Protein kinase C gamma type (PRKC)	Spinocerebellar ataxia-32 (SCA-32)	Cognitive impairment: Especially with disease onset < 40 years, Azoospermia: Infertile males		7q32-q33
Spinocerebellar ataxia-15 (SCA-15)	Pure ataxia with slow progression	–	3p24.2-3 pter	Spinocerebellar ataxia-35 (SCA-35)	Onset age: 5th decade Ocular dysmetria, Saccades: Slow in few patients, Sensory: Position sense reduced in 30%	Missense mutation	TGM6 20p13
Spinocerebellar ataxia-16 (SCA-16)	Pure ataxia, dysarthria Head Tremor	–	3p26.2pter	Spinocerebellar ataxia-36 (SCA-36)	Muscle atrophy: Tongue & Proximal, Reflexes: Tendon- Increased legs & arms, not jaw, Plantar: Flexor	GGCCTG intonic repeat expansion	NOP56
Spinocerebellar ataxia-17 (SCA-17)	Ataxia Pyramidal signs, extrapyramidal sign Dementia, widespread cerebellar and cerebral atrophy	CAG expansion 63 (25-42 repeats normal range)	6q27 TATA -box Binding protein	Spinocerebellar ataxia linked to 16q22		Mutation in the puratrophin gene	16q22
Spinocerebellar ataxia-18 (SCA-18)	Ataxia Sensorimotor neuropathy	–	7q22-q32	Dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA)	Chorea, seizures, myoclonus, and dementia	Triplet repeat expansion leads to altered protein product	12p13.31 Atrophin-1 with

Prévalence relative des ADCA en France

826 patients
D'origine française

SCA3 est le plus fréquent



En France:

SCA 3: 20%

SCA 2: 10%

SCA 1: 8%

SCA 7: 6%

SCA 6: 2%

Autres < 1% chacun

40-48% ADCA inconnu

From Dürr, Lancet Neurol, 2010

ADCA liées à une répétition CAG (Polyglutamine expansions)

- SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et DRPLA
- Répétitions CAG qui codent pour des expansions de polyGlu

	Normal Allele	Pathological Allele
SCA 1	19-38	40-81
SCA 2	15-31	35-64
SCA 3	14-40	68-82
SCA 6	5-20	21-25
SCA 7	7-17	38-130
SCA 17	25-44	50-55



Corrélations génotype –phénotype (selon le mécanisme)

- SCA par expansion CAG
(1, 2, 3, 6, 7,17, DRPLA)
 - Variabilité de l'âge de début (en moyenne 30 à 40 ans)
 - Aggravation progressive
 - Phénotype sévère complexe
 - Atrophie vermienne <pontique
- SCA par mutation ponctuelle
(SCA14, FGF14, EA2, SCA13, SCA5)
 - Age de début précoce
 - Peu d'aggravation
 - Cérébelleux pure +/-
 - Atrophie cérébelleuse sévère et globale

Corrélations phénotype-génotype ADCA

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7	SCA17	DRPLA
Cereb Ataxia	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
Pyramidal signs	++	+	++	+/-	++	++	++
proprioceptive ataxia	++	++	+	+	++	++	+
Neuropathy	++	+++	++	0	+	+	+
Dementia	+	+	+	0	+	+++	+++
Parkinsonism	+/-	++	++	0	0	++	+/-
Dystonia	+/-	+/-	+	0	+	++	++
others		Saccades slow and hypometric	Nystagmus +++		Macular Degenera tion	Chorea	Chorea

- Age de début 30-40 ans
- Trouble de l'équilibre symptôme initial dans 2/3 ADCA
- Ataxie cérébelleuse: troubles de l'équilibre, maladresse, troubles de la coordination et dysarthrie
- Vision double, dysarthrie, difficultés d'écriture, vertiges peuvent précéder l'ataxie chez 4% des patients

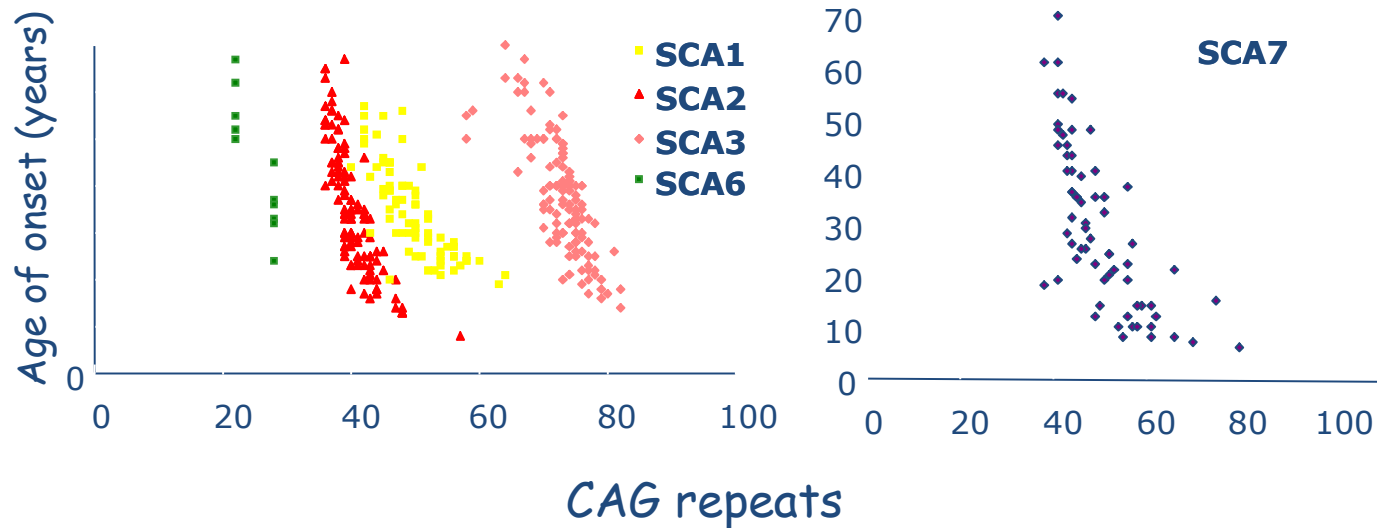
SCA 6: (CACNA1A, Ca²⁺ canal)

- Début plus tardif (50-60 ans)
- Initialement ataxie épisodique possible
- Evolution plus lente

SCA 7

- Dégénérescence maculaire puis cécité

Propriétés des expansions CAG



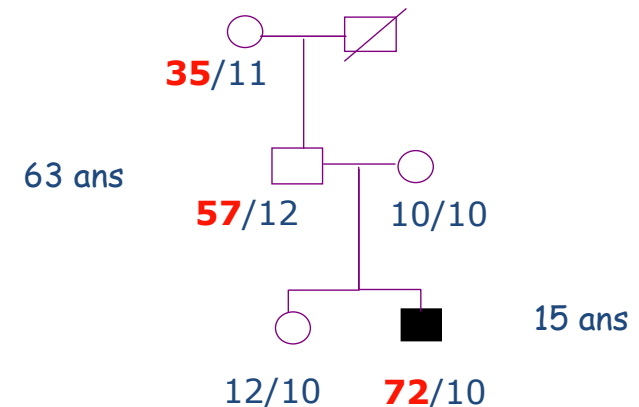
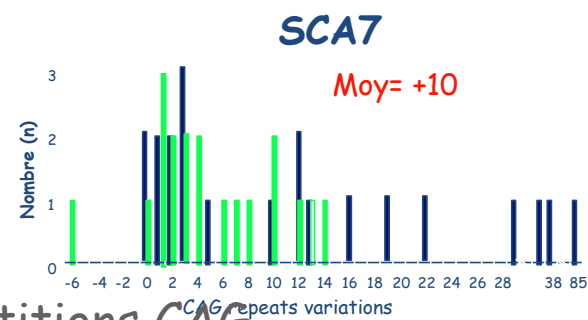
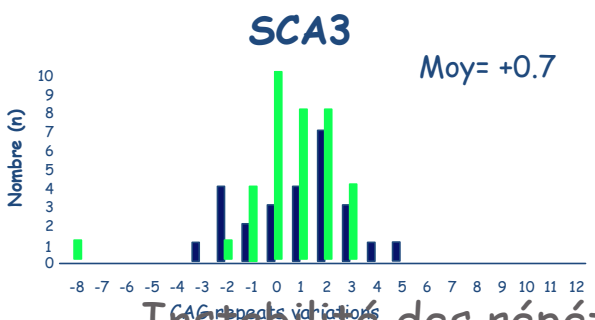
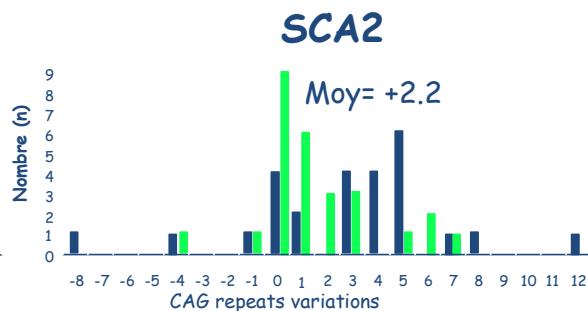
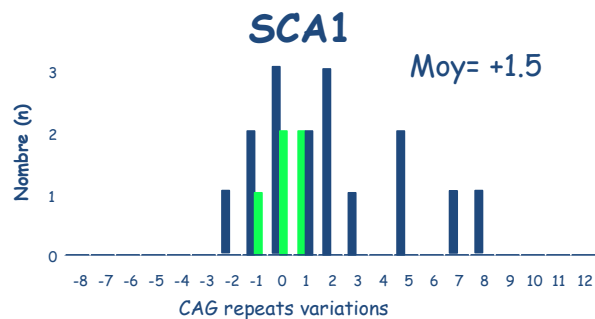
- La taille de la répétition va influencer l'âge de début, la sévérité et la progression de la maladie.
- Correlation négative entre la taille de l'expansion et l'âge de début.

Propriétés des expansions CAG

- Les répétitions sont instables lors de la transmission
- Anticipation (transmission paternelle +++)

Anticipation : SCA7

■ Paternal
■ Maternal

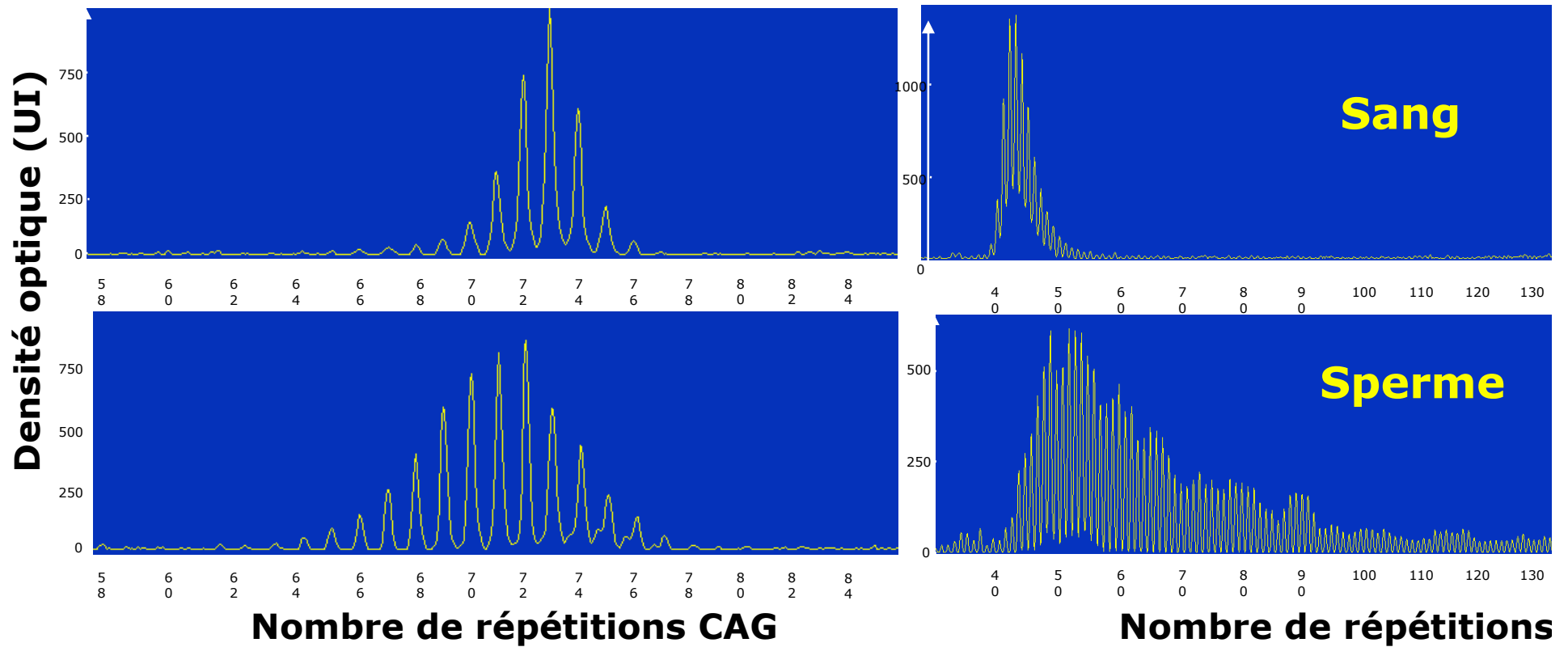


Instabilité des répétitions CAG

Instabilité de l'expansion CAG Comparaison sang et sperme SCA 3 / SCA 7

SCA3

SCA7



Instabilité gonadique

- SARA: (Neurology, 2006)
- Scale for the assessment and rating of ataxia
- New clinical scale
- Valid measure of ataxia
- Very high inter-rater reliability
- 0-40
- Progression with evolution of the disease (SCA 1, 2, 3, 6)
- Appropriate primary outcome measure for clinical trials

ANNEX 2: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)					
1) Gait			2) Stance		
Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.			Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other), and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.		
0 <input type="checkbox"/> Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 <input type="checkbox"/> Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 <input type="checkbox"/> Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 <input type="checkbox"/> Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 <input type="checkbox"/> Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 <input type="checkbox"/> Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 <input type="checkbox"/> Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 <input type="checkbox"/> Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 <input type="checkbox"/> Unable to walk, even with supported			0 <input type="checkbox"/> Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 <input type="checkbox"/> Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 <input type="checkbox"/> Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 <input type="checkbox"/> Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 <input type="checkbox"/> Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 <input type="checkbox"/> Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 <input type="checkbox"/> Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm		
Score : _____			Score : _____		
3) Sitting			4) Speech disturbance		
Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms out stretched to the front.			Speech is assessed during normal conversation.		
0 <input type="checkbox"/> Normal, no difficulties sitting > 10 sec 1 <input type="checkbox"/> Slight difficulties, intermittent sway 2 <input type="checkbox"/> Constant sway, but able to sit for > 10 s without support 3 <input type="checkbox"/> Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 <input type="checkbox"/> Unable to sit for >10 s without continuous support			0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Suggestion of speech disturbance 2 <input type="checkbox"/> Impaired speech, but easy to understand 3 <input type="checkbox"/> Occasional words difficult to understand 4 <input type="checkbox"/> Many words difficult to understand 5 <input type="checkbox"/> Only single words understandable 6 <input type="checkbox"/> Speech unintelligible / anarthria		
Score : _____			Score : _____		
5) Finger chase (Rated separately for each side)			6) Nose-finger test (Rated separately for each side)		
Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90% of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 <input type="checkbox"/> No dysmetria 1 <input type="checkbox"/> Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 <input type="checkbox"/> Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 <input type="checkbox"/> Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 <input type="checkbox"/> Unable to perform 5 pointing movements			0 <input type="checkbox"/> No tremor 1 <input type="checkbox"/> Tremor with an amplitude < 2 cm 2 <input type="checkbox"/> Tremor with an amplitude < 5 cm 3 <input type="checkbox"/> Tremor with an amplitude > 5 cm 4 <input type="checkbox"/> Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right: _____	Left: _____	Score	Right: _____	Left: _____
Mean of both sides (R+L)/2			Mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements (Rated separately for each side)			8) Heel-shin slide (Rated separately for each side)		
Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			Proband lies on examination bed, without vision of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and to lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s.		
0 <input type="checkbox"/> Normal, no irregularities (performs <10s) 1 <input type="checkbox"/> Slightly irregular (performs <10s) 2 <input type="checkbox"/> Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 <input type="checkbox"/> Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 <input type="checkbox"/> Unable to complete 10 cycles			0 <input type="checkbox"/> Normal 1 <input type="checkbox"/> Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 <input type="checkbox"/> Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 <input type="checkbox"/> Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 <input type="checkbox"/> Unable to perform the task		
Score	Right: _____	Left: _____	Score	Right: _____	Left: _____
Mean of both sides (R+L)/2			Mean of both sides (R+L)/2		



SCA 3 , SARA = 14

Quantitative evaluation (peg board)



Quantitative evaluation clic test



CCFS: Composite cerebellar functional severity score (Brain, 2008):

- Quantitative score of cerebellar impairment (that includes, peg board, clic test and writing)
- Simple and validated method
- Assessing cerebellar ataxia severity,
- Discriminating paucisymptomatic carriers from affected patients
- Evaluating disease progression in future therapeutic trials (primary outcome measure)



Ataxies cérébelleuses autosomiques récessives classification

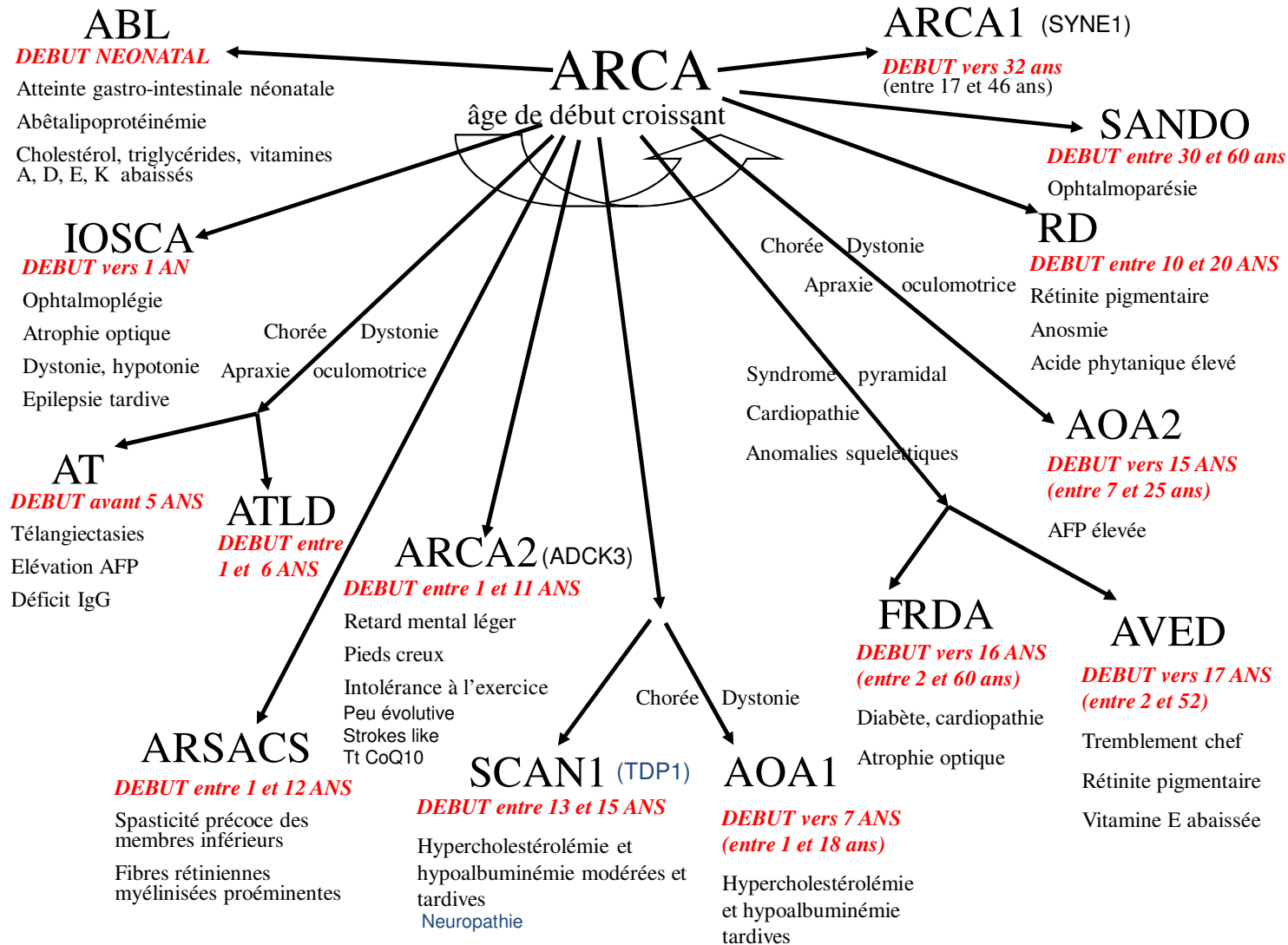
	Gene/Protein	Gene	Locus	Protein function
Friedreich's ataxia-like				
Friedreich's ataxia	Frataxin	FRDA	9q13	Mitochondrial iron metabolism
Ataxia with vitamin E deficiency	α -tocopherol transfer protein	TTPA	8q13.1-13.3	Vitamin E homeostasis
Abetalipoproteinaemia	Microsomal triglyceride transfer protein	MTP	4q22-24	Lipoprotein metabolism
Refsum's disease	Phytanoyl-CoA hydroxylase	PHYH	10pter-11.2	Fatty-acid oxidation
	Peroxin 7	PEX7	6q21-22.2	Peroxisomal protein importation
Friedreich's ataxia-like with cerebellar atrophy				
Late-onset Tay-Sachs disease	β -hexosaminidase A	HEXA	15q23-24	Glycosphingolipid metabolism
Cerebrotendinous xanthomatosis	Sterol 27-hydroxylase	CYP27	2q33-ter	Bile-acid synthesis
DNA polymerase γ disorders (mitochondrial recessive ataxia syndrome)	DNA polymerase γ	POLG	15q22-26	Mitochondrial DNA repair and replication
Spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy	Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	TDP1	14q31-32	DNA repair
Early-onset ataxia with cerebellar atrophy				
Ataxia telangiectasia	Ataxia telangiectasia-mutated	ATM	11q22-23	DNA damage response
Ataxia telangiectasia-like disorder	Meiotic recombination 11	MRE11	11q21	DNA damage response
Ataxia with oculomotor apraxia, type 1	Aprataxin	APTX	9p13	DNA repair, possibly RNA processing
Ataxia with oculomotor apraxia, type 2	Senataxin	SETX	9q34	Possibly DNA repair, DNA transcription, or RNA processing
Autosomal recessive ataxia of Charlevoix-Saguenay	Sacsin	SACS	13q11	Possibly protein folding
Infantile-onset spinocerebellar ataxia	Twinkle, twinkly	C10orf2	10q24	DNA replication
Cayman ataxia	Caytaxin	ATCAY	19p13.3	Possibly neurotransmitter metabolism
Marinesco-Sjögren's syndrome	BiP-associated protein	SIL1	5q31	Possibly protein folding

(Fogel and Perlman, Lancet Neurol, 2007)

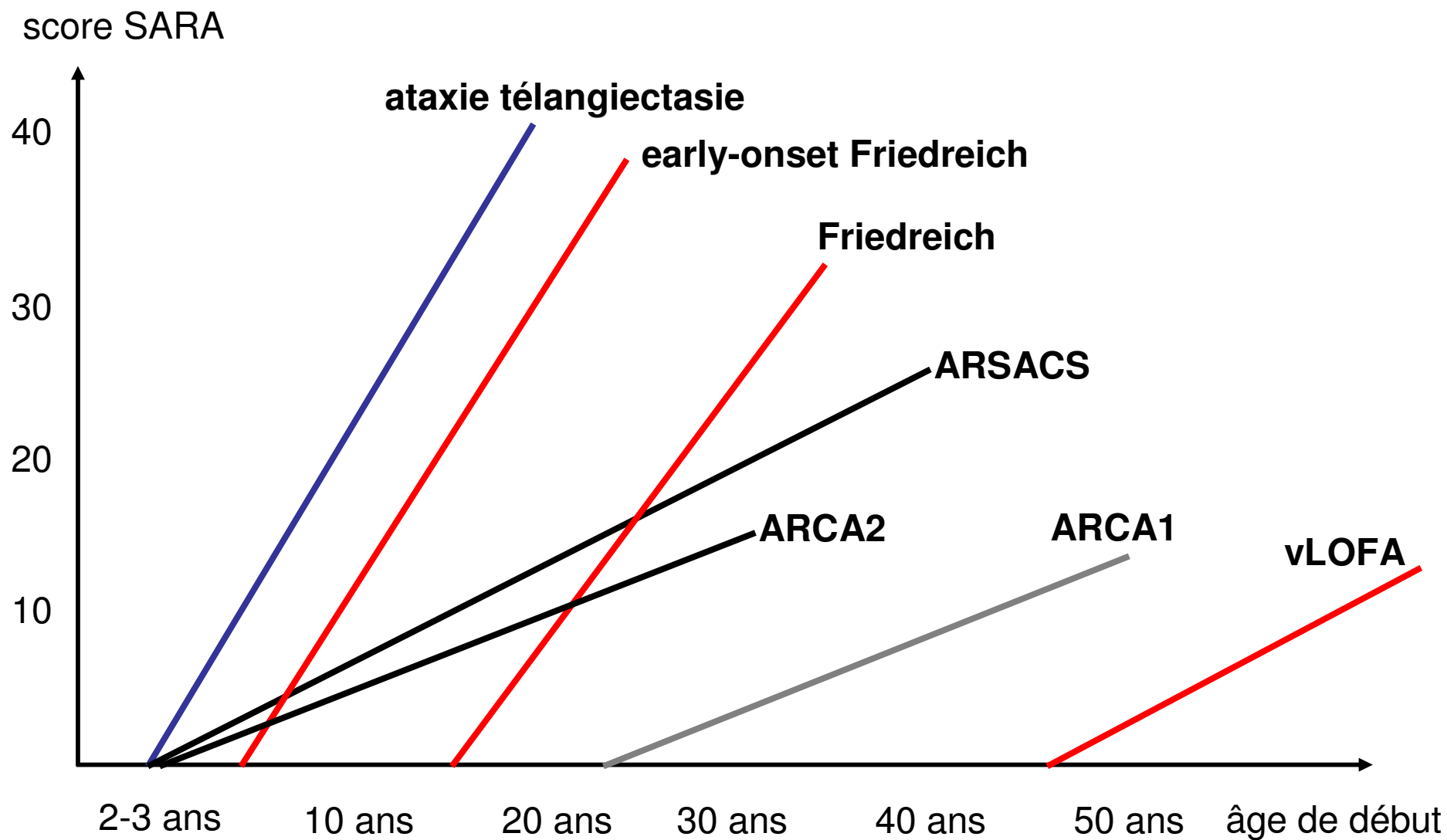
Classification selon le type de la neuropathie

Maladie	Gène	Protéine
Syndrome cérébelleux, cordonal postérieur et polyneuropathie sensitive		
FRDA	<i>FXN</i>	Frataxine
SANDO	<i>POLG</i>	polymérase gamma
IOSCA	<i>Twinkle</i>	Twinkle
AVED	<i>alpha-TTP</i>	alpha-TTP
ABL	<i>MTP</i>	MTP
Syndrome cérébelleux et polyneuropathie sensitivo-motrice		
AT	<i>ATM</i>	ATM
ATLD	<i>MRE11</i>	MRE11
AOA1	<i>APTX</i>	Aprataxine
AOA2	<i>SETX</i>	Senataxine
SCAN1	<i>TDPI</i>	tyrosyl-DNA-phosphodiesterase
ARSACS	<i>SACS</i>	Sacsine
RD (Refsum)	<i>PhyH / PEX7</i>	phytanoyl CoA hydroxylase

ARCA: autosomal recessive cerebellar ataxia en fonction de l'âge



Profil évolutif de l'ataxie



Anheim et al., NEJM, 2012

ataxie cérébelleuse autosomique récessive ou sporadique

âge de début

signes fréquents ← éléments cliniques → signes spécifiques

examens biologiques

IRM

EMG

ophtalmologie et
oculomotricité
mouvements anormaux
neuropathie périphérique
syndrome pyramidal
déformations
musculosquelettiques
retard mental ou altération
cognitive

diagnostic ou synthèse

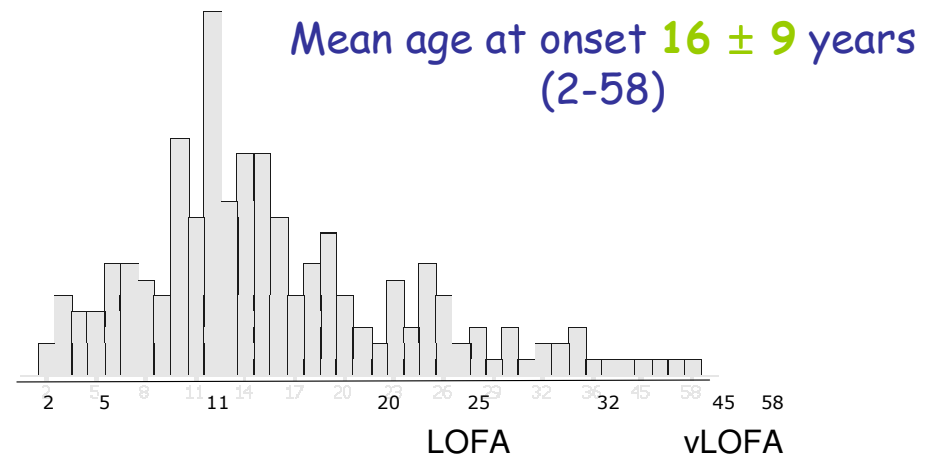
séquençage du (des) gène(s) suspecté(s)

Ophtalmologie et oculomotricité

- télangiectasies
- cataracte
- atrophie optique
- rétinite pigmentaire
- ondes carrées
- strabisme
- apraxie oculomotrice
- ophtalmoparésie

Maladie de Friedreich

- La plus fréquente des ataxies récessives
 - prévalence: 1/50000
 - fréquence des porteurs : 1/85



- Clinique

- âge de début: 10-25 ans (2-58)
- ataxie cérébelleuse et proprioceptive sévère (FR en une dizaine d'années d'évolution)
- LOFA (> 25 ans) et vLOFA (>45ans) et vvLOFA (82 ans !).

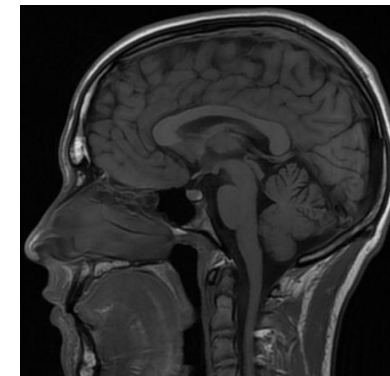
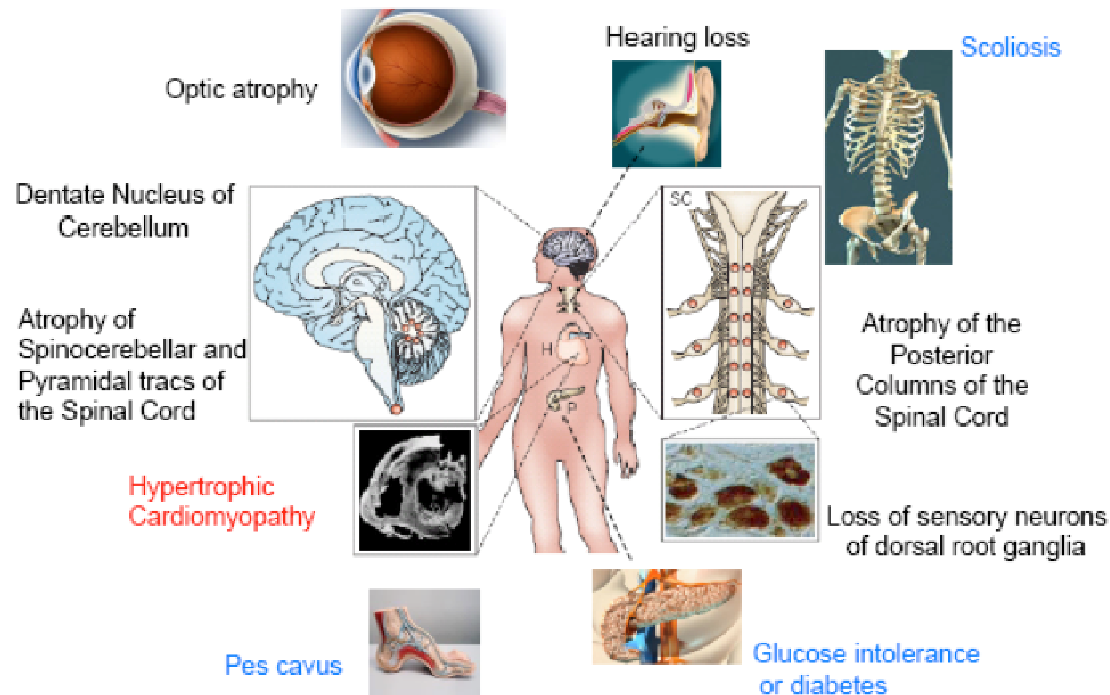
Maladie de Friedreich

■ Atteintes neurologiques

- ataxie
- dysarthrie
- abolition des ROT
- hypopallesthésie
- ondes carrées
- syndrome pyramidal

■ Atteintes systémiques

- cardiopathie hypertrophique
- scoliose
- diabète
- pieds creux
- atrophie optique
- surdité



IRM: pas ou peu d'atrophie cérébelleuse

Maladie de Friedreich

- Gène FXN:
 - 98% expansion instable triplets GAA dans le 1^{er} intron du gène (9q13) (>90 répétitions)
 - 2% Mutations
- Frataxine : protéine mitochondriale
- Perte de fonction
- Altération du transport du fer au niveau de la chaîne respiratoire
- Anomalie de la synthèse des protéines à noyau fer-soufre
- Stress oxydatif (accumulation de fer)
- Mort cellulaire
- Traitement antioxydant par idébénone Mnésis^o
 - Efficacité controversée y compris à fortes doses
 - Nouvelles molécules testées:
 - Défériprone, Pioglitazone, HDAC, EPO



Santhera Pharmaceuticals Holding AG
Hofmühlstrasse 47
CH-4410 Leoben / SAN201018
Phone: +43 (0)31 800 08 00
Fax: +43 (0)31 800 08 01
www.santhera.com

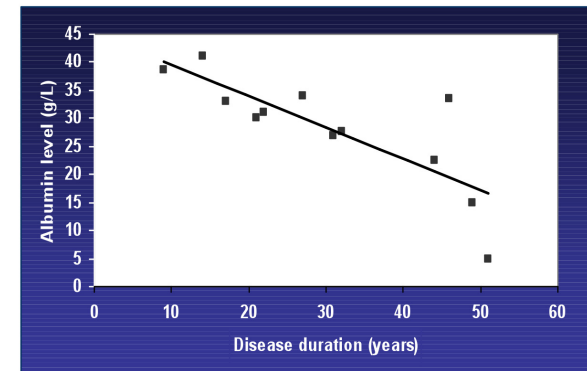
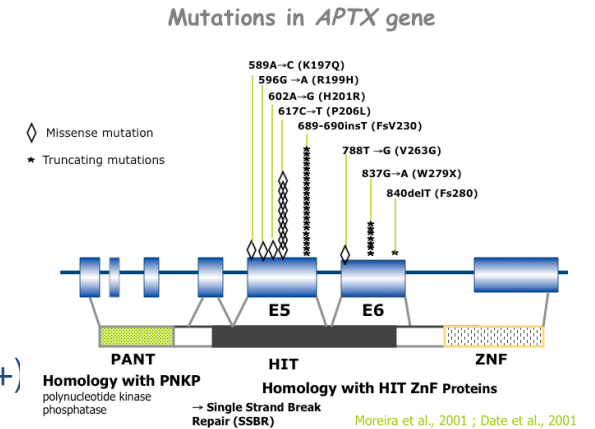
Santhera's US Phase III IONIA Trial in Friedreich's Ataxia Misses
Primary Endpoint

	AF	AOA1	AOA2	A-T
Age de début (ans)	16 (1-58)	7 (2-25)	15 (9-25)	< 5
Gène	FRDA	APTX	SETX	ATM
Fréquence relative	30-40%*	~5%	~8%	1-2%
Ataxie cérébelleuse	+	+	+	+
Neuropathie	S	SM	SM	SM
Signe de Babinski	+	0	(+)	0
Cardiomyopathie	+	0	0	0
Apraxie oculomotrice	0	+	+	+
Chorée	0	+	(+)	+
Télangiectasies, cancer	0	0	0	+
AFP	N	N	↑	↑
Albumine	N	↓	N	N
Cholestérol	N	↑	N ou ↑	N
Atrophie cérébelleuse	0	+	+	+

AOA1

- Autosomique récessive (9p13) exons 5, 6, 7
- Fréquence: 5% des Ataxies AR (Japon +++, Portugal++)
- Mutations dans le gène de l'Aprataxine (*APT*X)
 - Rôle dans la réparation de l'ADN

- Phénotype clinique: (Leber et al, 2003)
 - Ataxia cérébelleuse de début précoce, (6.8 ans) (2±18 ans).
 - Apraxie oculomotrice,
 - Mouvements choréïques, (79% au début)
 - Neuropathie périphérique axonale sensitivomotrice
 - Retard mental
- Biomarqueurs :
 - Hypoalbuminémie (83%)
 - Hypercholestérolémie (75%)
- Déficit en Co-Enzyme Q10 dans le muscle



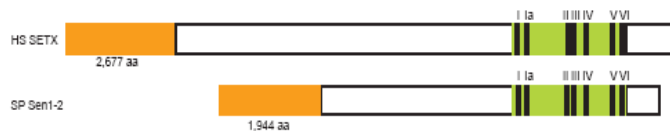
Apraxie oculo motrice

- Dissociation entre la tête et les yeux
- La tête atteint la cible avant les yeux
- Anomalie du réflexe oculo vestibulaire

D'après Leber et al, 2003

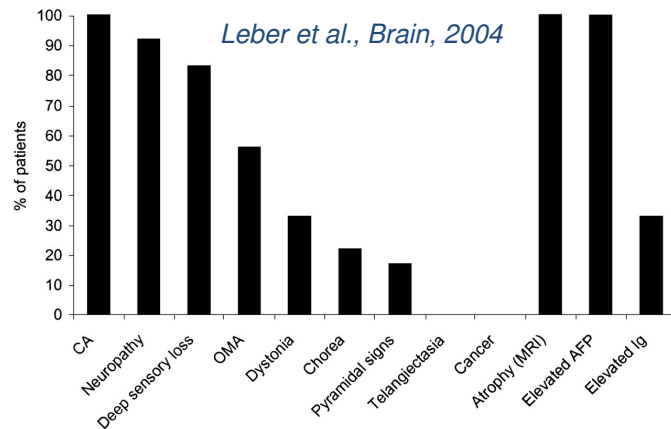
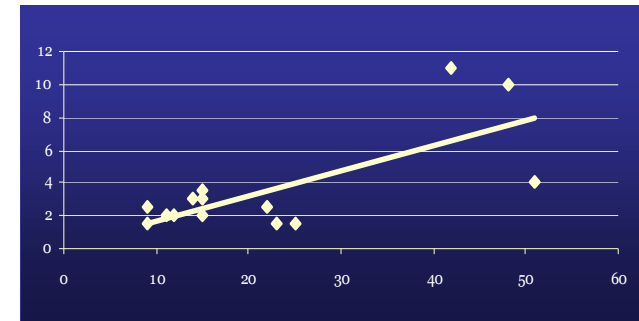
AOA2

- 8% des Ataxies AR
- Mutations dans le gène de la sénataxine *SETX* 9q34



- Atrophie cérébelleuse à l'IRM
- Elévation de l' α FP
- Clinique:
 - Age de début 15 ans (8-25)
 - Apraxie oculo motrice
 - Polyneuropathie sensitivo-motrice axonale
 - Dystonie/tremblement postural 11%

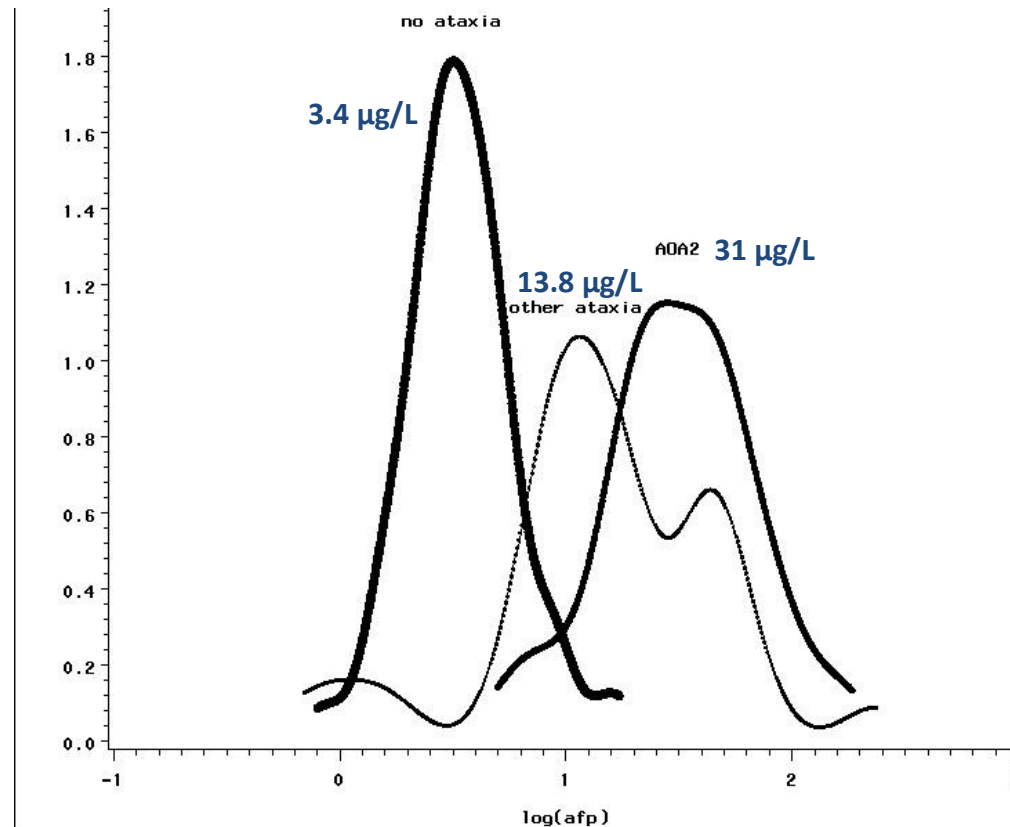
α FP



	AOA2+ (N ^a = 90) (%)	AOA2- (N ^a = 35) (%)	P*
Elevated AFP	99	81	0.003
Peripheral neuropathy	97.5	64.5	<0.0001
Cerebellar atrophy	96	89	NS ^b
Oculomotor apraxia (OMA)	51	40.6	NS ^b
Pyramidal signs	20.5	25.8	NS ^b
Head tremor	14	15	NS ^b
Dystonia	13.5	18.5	NS ^b
Strabismus	12.3	0	0.03
Chorea	9.5	21.4	NS ^b

Anheim et al.,
Brain, 2009

Recommandations pour le séquençage de *SETX*



	Probabilité pour un patient ataxique non-FRDA non-AT d'être AOA2
si AFP > 5 µg/L	25.4%
si AFP > 7 µg/L	46.0%
si AFP > 10 µg/L	74.4%

Ataxie avec déficit en vitamine E: AVED

- Friedreich-like mais curable !!!
- AR, Gène *TPPa* (α-tocopherol transfer protein)
 - 13 mutations identifiées dans 27 familles
- Clinique:
 - Début vers 17 ans (2 - 52)
 - Tremblement du chef (30%)
 - Pas de diabète, cardiomyopathie rare (19%)
 - Rétinite pigmentaire
 - Dystonie (13%).
Burck, 1981; Martinello, 1998
- EMG: ganglionopathie pure
 - Fréquence et intensité d'altération des potentiels sensitifs moindres que dans FRDA
Benomar, J Neurol Sci, 2002
- Déficit sévère en vitamine E (<1 mg/L, N>6 mg/L)
- Traitement !!! Toco 500
 - Amélioration clinique et des vitesses de conduction sensitive possible
Doria-Lamba, Eur J Pediatr, 2006

Ataxie télangiectasie (AT)

- Début avant 5 ans (1 à 2% des AR)
 - ataxie et atrophie cérébelleuses
 - choréo-dystonie
 - apraxie oculomotrice
 - polyneuropathie axonale sensitivo-motrice
 - télangiectasies oculaires et faciales
 - infections récurrentes et prédisposition aux cancers
 - élévation de l'AFP
 - Formes tardives
 - atteinte de la corne antérieure
 - syndrome parkinsonien tremblant
- Verhagen, Neurology, 2009*
- Gène *ATM* 11q22.3 (66 exons)
 - *ATM*: réparation des cassures double brin de l'ADN



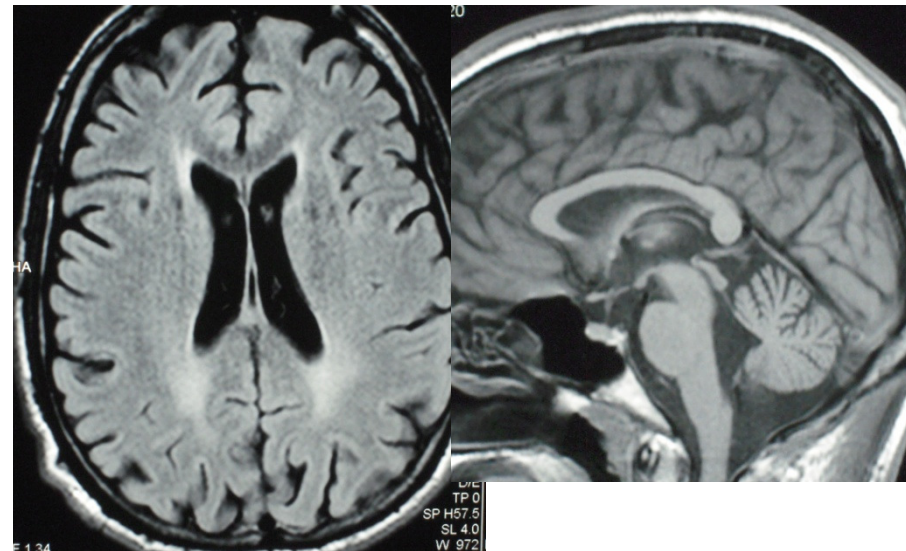
Ataxies récessives, avec signes cliniques particuliers et biomarqueurs

<p>Ataxie avec déficit en vitamine E (debut 2-50 ans, moy 17)</p>	<p>Gène TTPA (alpha tocopherol transfer protein)</p>	<p>Maghreb Meme phénotype que AF + tremblement du chef</p>	<p>Vit E plasmatique effondrée</p>	<p>Supplémentation vitamine E et surtout prévention primaire (traitement précoce++)</p>
<p>Ataxie telangiectasie (début<5 ans)</p>	<p>Gène ATM Réparation ADN</p>	<p>telangiectasies, risque de cancer Infections récurrentes +/- apraxie oculomotrice, mouvements involontaires, Neuropathie S-M axonale</p>	<p>↑ alphaFP +/- Déficit immunitaire (↓ IgA)</p>	<p>Surveillance hématologique et tumeurs solides Attention RayonsX Veinoglobulines Hétérozygotes : ↑ risque cancer du sein</p>
<p>AOA1 (1-20 ans, moy 7)</p>	<p>Gène aprataxine</p>	<p>+/- apraxie oculomotrice et mouvements involontaires</p>	<p>↓ albumine ↑ cholestérol</p>	<p>Protocole en cours – coEnzyme Q10 (Pitié Salpêtrière)</p>
<p>AOA2 (7-25 ans, moy 15)</p>	<p>Gène senataxine</p>	<p>Neuropathie S-M axonale</p>	<p>↑ alphaFP</p>	

Xanthomatose cérébro-tendineuse (XCT)

- Début dans l'enfance,
 - Transmission AR
 - (Gène CYP 27 de la stérol 27-hydroxylase)
- Paraparésie spastique
- Ataxie cérébelleuse
- Polyneuropathie
 - - sensitivo-motrice
 - - axono-myélinique
- Cataracte précoce
- RM, Tbles psy
- Tbles digestifs

- élévation du taux de cholestanol
- Traitement: acide chénodésoxycholique



Maladie de Refsum

- Début entre 10 et 20 ans, transmission AR
- ataxie cérébelleuse + rétinite pigmentaire + surdité + ichtyose
- EMG: polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante
 - anomalies électriques plus sévères que la clinique
 - neuropathie peut être révélatrice
 - profil axonal possible
 - neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante aiguë mimant un syndrome de Guillain-Barré

Sedel, J Inherit Metab Dis, 2007

Verny, Neuromuscul Disord, 2006
Kuntzer, Muscle Nerve, 1993

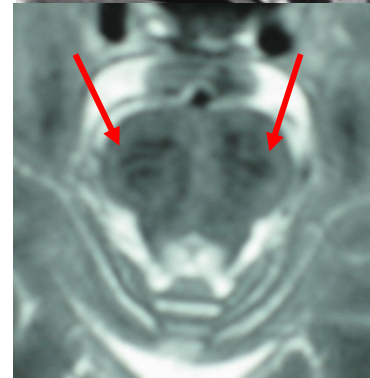
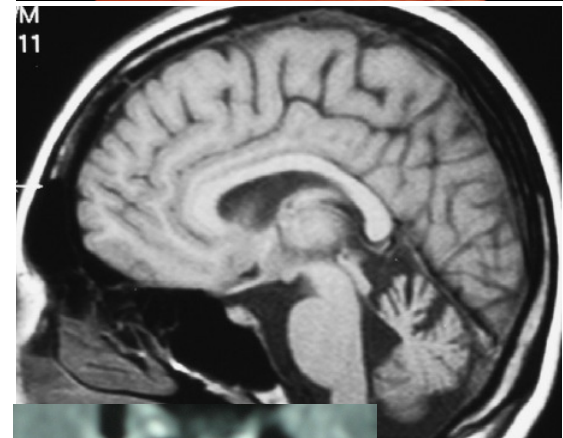
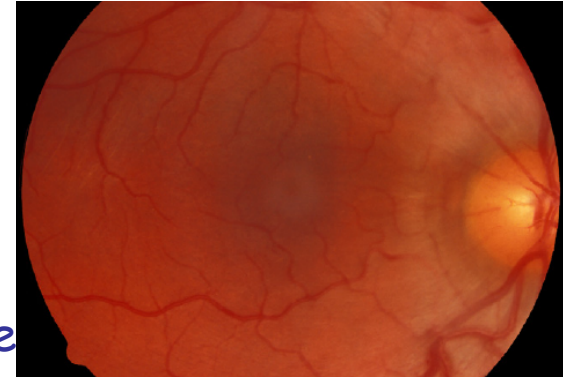
- Hyperprotéinorachie
- élévation de l'acide phytanique
- Maladie peroxysomale : gènes *PhyH* et *PEX7*
(*phytanoyl-CoA hydroxylase peroxin-7*)
- Régime sans acide phytanique



réduction caractéristique des 4^{ème} orteils

Ataxie autosomique récessive de Charlevoix Saguenay (ARSACS)

- Identifié au Québec en 1978, gène découvert en 2000 (gène *SACS* codant pour la saccine)
- début <13 ans (2 ans)
- Ataxie spastique / paraplégie spastique progressive sévère de début très précoce puis ataxie cérébelleuse à l'adolescence
- Neuropathie axonale SM vers 20 ans
- IRM : atrophie cérébelleuse vermienne antéro-sup, hyposignal linéaire du pont T2 (Martin et al, 2007).
- Oph : hypertrophie des fibres myélinisés au fond d'œil +/- rétinopathie
- Deuxième cause d'ataxie spastique après le FRDA chez les patients < 25 ans



Ataxies récessives traitables, avec biomarqueurs

Xanthomatose cérébro-tendineuse Debut enfance	CYP27, sterol 27 hydroxylase	Ataxie spastique, troubles cognitifs +-xanthomes tendineux +- diarrhée, cataracte	↑ Cholestanol IRM : Hypersignaux de la SB	TRAITEMENT Acide chenodeoxycholique
Refsum 10-20 ans	PhyH, Pex7	Rétinite pigmentaire, surdité, anosmie neuropathie démyélinisante	↑ Acide phytanique ↓ ac pristanique	Régime pauvre en acide phytanique, plasmaphérèses
Niemann Pick C 2-30 ans	NPC1, NPC2	Parésie verticale supranucléaire, dystonie, troubles cognitifs, splénomégalie	Biopsie de peau	misglustat
ARCA 2 4-11 ans	ADCK3, APTX (synthèse coenzyme Q10)	Retard mental, myoclonies épilepsie, intolérance à l'exercice	Lactates, Biopsie musculaire (mesure du CoE par chromato dans le muscle)	Coenzyme Q10

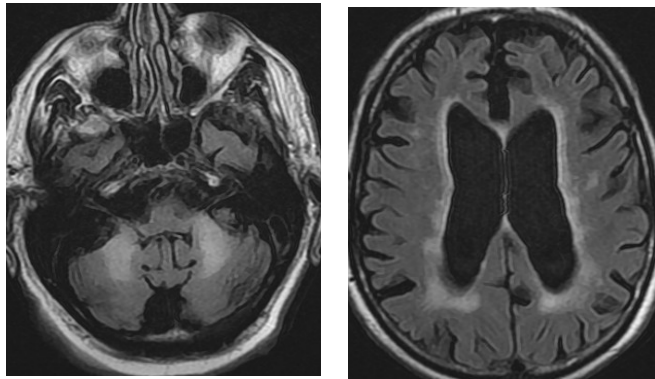
FXTAS: (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)

■ Clinique:

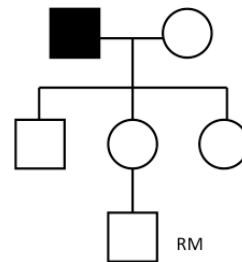
- Début: 60 ans (1/3000 ♂ > 50ans)
- Pénétrance :
 - > 50% ♂ PM > 70ans
 - > 75% ♂ PM > 80ans

- Ataxie cérébelleuse
- Sd parkinsonien
- Tremblement d'attitude
- Sd sous cortico frontal
- Neuropathie périphérique sensitivo motrice
- Troubles dysautonomiques : (HTO, troubles érectiles, incontinence urinaire)

■ IRM

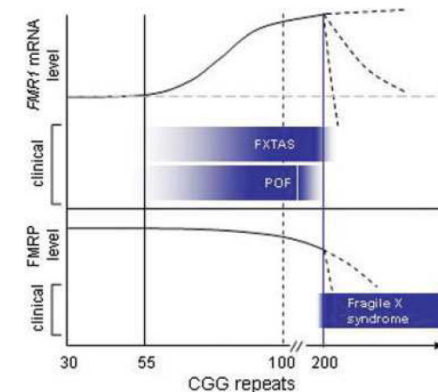


HS pédoncules cerebelleux moyens (T2 Flair)
HS substance blanche périventriculaire
Atrophie cortico ss corticale



■ Dg:

- Histoire familiale de retard mental (pts fils)
- Prémutation Xfra (Gène FMR1)
55-200 répétitions CGG





Merci de votre attention !



Alexandra Dürr
Alexis Brice
Fanny Mochel
Claire Ewencyk
Alina Tataru
Marie Lorraine Monin

Département de Génétique
Hôpital de la Salpêtrière, Paris.