



HAL
open science

Étiologies des ataxies cérébelleuses progressives de l'adulte : étude rétrospective d'une cohorte de 138 patients

Valentin Dousset

► To cite this version:

Valentin Dousset. Étiologies des ataxies cérébelleuses progressives de l'adulte : étude rétrospective d'une cohorte de 138 patients. Médecine humaine et pathologie. 2022. <dumas-03882362>

HAL Id: dumas-03882362

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03882362v1>

Submitted on 2 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Neurologie

par

Valentin DOUSSET

né le 26/06/1995 à Challans (85)

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2022

Étiologies des ataxies cérébelleuses progressives de l'adulte :
étude rétrospective d'une cohorte de 138 patients.

Président : Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Tiphaine ROUAUD

Membres du jury

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe DAMIER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Tiphaine ROUAUD

Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Madame le Docteur Elisabeth AUFFRAY-CALVIER

Remerciements

Au Docteur Tiphaine ROUAUD, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet. Merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils pour sa réalisation. Ta rigueur et ton humanité sont de réelles sources d'inspiration.

Au Professeur Philippe DAMIER, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse ainsi que pour votre enseignement tout au long de ces trois ans d'internat.

Au Professeur Pascal DERKINDEREN, pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour votre inégalable pédagogie.

Au Docteur Elisabeth AUFFRAY-CALVIER, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, pour votre expertise et votre disponibilité qui m'ont permis de me former à la neuroradiologie.

Au Docteur Vianney GUARDIOLLE, pour vos conseils et votre aide pour la réalisation des analyses statistiques de cette étude.

À mes parents, pour votre amour et votre soutien inconditionnels. Vous avez grandement contribué à la réussite de ce parcours, je vous suis et vous serai toujours infiniment reconnaissant.

À ma sœur Delphine, pour ta générosité, ta bienveillance et ton soutien. Merci pour tous ces moments de complicité que nous avons passés et que nous allons continuer de passer ensemble. À Renaud, ma filleule Chloé et mon neveu Léo, passer du temps avec vous est un grand bonheur.

À mes grands-parents, mon parrain et tout le reste de ma (grande) famille, pour l'intérêt que vous portez à mon travail ainsi que pour vos encouragements. J'attends toujours avec impatience chacune de nos réunions.

Au groupe historique de la bande, Alban, Clément, Titouan, Stéphane, Corentin, Erik, Pipo, Gefrey, Fisher, Fanny et à ses membres les plus récents : la doublette de Valentine, Charlotte, Jasmine et Anne-Claire ; pour toutes ces années incroyables de soirées, d'olympiades, de vacances qui remplissent mon disque dur de souvenirs qui me font toujours autant rire. Merci d'être vous.

À Léo, pour m'avoir tiré vers le haut pendant toutes ces études, pour ces innombrables heures à parler de basket, pour tous ces fous rires à préparer nos bêtises et à se créer des références qui rendent nos conversations incompréhensibles pour les non-initiés.

Aux copains de médecine Clémence, Charline, Laureen, Pauline, Elise, Kévin, et plus largement à la kami'caz : pour toutes ces pauses à la BU et ces soirées qui ont rendu mes années à la fac inoubliables. J'espère que nos week-ends ensemble perdureront encore longtemps.

À Dissler : loin des yeux, près du cœur.

Aux séniors de neurologie du CHU de Nantes, pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces années, pour la richesse de nos échanges et pour votre passion si contagieuse de notre belle discipline.

À mes co-internes neurologues, devenus de véritables amis, pour votre soutien et votre bonne humeur. Travailler à vos côtés est un vrai plaisir.

À mes co-internes d'un semestre, les membres de la Triforce Ludovic et Vivien, à Andy et Melvin, pour tous ces bons moments passés avec vous aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'hôpital.

À mes co-internes de neuroradiologie, pour la qualité de votre intégration et pour votre folie si communicative.

Et enfin à Alice, pour ton amour et ta présence, pour avoir accepté les contraintes que t'ont imposées mes études. Chaque jour passé à tes côtés me comble. Merci pour tout.

Abréviations

ACAD : Ataxie cérébelleuse autosomique dominante

AFP : Alpha-foetoprotéine

AMS : Atrophie multisystématisée

AT : Ataxie-telangiectasie

AVED : Ataxia with vitmaine E deficiency

CANVAS : Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome

CBPC : Carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules

CPK : Créatine phosphokinase

ENMG : Electroneuromyogramme

FXTAS : Fragile X tremor ataxia

GABA : Gamma-amino-butyrat

GAD : Glutamic acide decarboxylase

HLA : Human leucocyte antigen

IDCA : Idiopathic cerebellar ataxia

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

LDL : Low density lipoprotein

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob

NPC : Niemann-Pick de type C

PACA : Primary autoimmune cerebellar ataxia

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SAOA : Sporadic adult onset Ataxia of unknown etiology

SCA : Spinocerebellar ataxia

SCAR : Spinocerebellar ataxia autosomal recessive

SEP PP : Sclérose en plaques primaire progressive

SNC : Système nerveux central

SREAT : Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroïditis

TG : Thyroglobuline

TPO : Thyroperoxydase

TSH : Thyroïd-stimulating hormon

XCT : Xanthomatose cérébrotendineuse

Table des matières

INTRODUCTION	10
ETAT DES CONNAISSANCES	11
I. Données anatomiques et fonctionnelles	11
1. Anatomie morphologique	11
a. Localisation et morphologie externe.....	11
b. Morphologie interne et organisation cellulaire	12
2. Anatomie fonctionnelle du cervelet.....	14
a. L'archéo-cerebellum	14
b. Le paléo-cerebellum.....	16
c. Le néo-cerebellum	17
II. Généralités sur les ataxies cérébelleuses progressives	19
III. Objectifs de l'étude.....	20
PATIENTS ET METHODES	22
I. Critères et modalités de sélection des patients	22
II. Données recueillies.....	23
III. Analyses statistiques.....	24
RESULTATS	25
I. Distribution des étiologies retrouvées	25
II. Description des caractéristiques des différents groupes	27
1. AMS.....	27
2. Génétiques	27
3. Causes acquises secondaires.....	30
4. Indéterminées.....	31
III. Comparaison des différents groupes.....	32

1. Comparaison AMS et causes génétiques.....	32
2. Comparaison AMS et causes acquises secondaires.....	33
3. Comparaison AMS et causes indéterminées	33
IV. Rendement diagnostic des examens complémentaires.....	35
DISCUSSION	39
I. Principales causes d'ataxie cérébelleuse progressive et comparaisons avec les données de la littérature	39
1. AMS.....	39
2. Causes héréditaires	43
a. Maladie de Friedreich	44
b. Principales ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes.....	46
c. Causes curables d'ataxies cérébelleuses génétiques.....	47
d. Causes génétiques pouvant être orientées par la clinique et l'IRM cérébrale	50
e. Autres causes génétiques pouvant se déclarer à l'âge adulte.....	52
3. Causes acquises secondaires.....	54
a. Toxico-carentielles.....	54
b. Dysimmunes	55
c. Infectieuses / post-infectieuses	62
d. Autres causes acquises d'ataxie cérébelleuse progressive.....	63
4. Ataxie cérébelleuse idiopathique ou d'origine indéterminée.....	64
II. Proposition de bilan étiologique à réaliser devant une ataxie cérébelleuse progressive.....	67
III. Forces et limites de l'étude.....	72
CONCLUSION.....	73
REFERENCES.....	75
ANNEXES.....	81

Liste des figures

Figure 1 : Aspect du cervelet dans le plan sagittal

Figure 2 : Organisation interne du cervelet

Figure 3 : Anatomie fonctionnelle de l'archéo-cerebellum

Figure 4 : Anatomie fonctionnelle du paléo-cerebellum

Figure 5 : Anatomie fonctionnelle du néo-cerebellum

Figure 6 : Répartition des différentes étiologies et des causes indéterminées dans notre cohorte.

Figure 7 : Proposition d'arbre décisionnel à réaliser devant une ataxie cérébelleuse progressive de l'adulte

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des données recueillies pour chaque patient

Tableau 2 : Répartition en effectif de patients des différentes étiologies retrouvées au sein de notre cohorte

Tableau 3 : Distribution des causes génétiques identifiées dans notre cohorte avec leur mode de transmission

Tableau 4 : Principales caractéristiques des patients atteints d'AMS et comparaisons avec les origines génétiques, acquises et indéterminées

Tableau 5 : Proportions des examens complémentaires réalisés et leur rendement diagnostic

Tableau 6 : Comparaison de la répartition des étiologies dans notre cohorte avec celle d'Hadjavissilou et al et de Gebus et al

Tableau 7 : Critères additionnels d'AMS possible d'après Gilman et al

Tableau 8 : Principales caractéristiques cliniques de la maladie de Friedreich

Tableau 9 : Principales caractéristiques des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes par expansion de polyglutamine

Tableau 10 : Caractéristiques des principales causes curables génétiques d'ataxie cérébelleuse progressive

Tableau 11 : Autres causes génétiques d'ataxie cérébelleuse pouvant débuter à l'âge adulte avec éléments d'orientation.

Tableau 12 : Fréquences et cancers associés aux anticorps responsables de syndromes cérébelleux paranéoplasiques.

Tableau 13. Critères diagnostiques de PACA selon Hadjavissilou et al

Tableau 14 : Critères diagnostiques d'IDCA selon Yoshida et al.

INTRODUCTION

Les ataxies cérébelleuses progressives chez l'adulte sont un motif de consultation neurologique non exceptionnelle. Des arbres diagnostics pour aider à la démarche étiologique ont été publiés pour les causes génétiques autosomiques dominantes et récessives. Il n'existe pas, en revanche, de conduite à tenir consensuelle concernant le bilan étiologique à réaliser en cas d'ataxie cérébelleuse progressive sporadique chez l'adulte. Les causes en sont multiples et relèvent de mécanismes étio-pathogéniques très hétérogènes, limitant toute démarche étiologique standardisée et le rendement diagnostique d'une telle démarche. Enfin, les causes curables ou relevant d'une prise en charge spécifique sont rares, pouvant freiner la mise en œuvre de tout bilan étiologique exhaustif.

L'objectif principal de cette thèse a été de décrire les étiologies d'ataxie cérébelleuse progressive identifiées au sein d'une cohorte rétrospective de 138 patients âgés de plus de 18 ans, adressés pour ce motif au CHU de Nantes entre 2010 et 2021. Les autres objectifs ont été de déterminer les éléments cliniques et paracliniques spécifiques à chaque groupe étiologique de cette cohorte, et de préciser le rendement des examens complémentaires réalisés pour aider à l'élaboration d'un arbre décisionnel.

ETAT DES CONNAISSANCES

I. Données anatomiques et fonctionnelles

Le cervelet (issu du latin *cerebellum* signifiant petit cerveau) est une structure de l'encéphale, embryologiquement issue du métencéphale, dont le rôle est la régulation de la fonction motrice volontaire et automatique globale.

1. Anatomie morphologique

a. Localisation et morphologie externe

Le cervelet est situé dans la fosse crânienne postérieure, en arrière du tronc cérébral, sous la tente du cervelet et en avant de l'écaille occipitale. Son aspect est représenté dans la **figure 1**. Il s'agit d'un organe de petite taille de forme ovoïde mesurant en moyenne 8 à 10 cm dans le plan transversal, 5 à 6 cm d'avant en arrière et 5 cm de hauteur. Il est constitué d'un vermis médian et de deux lobes latéraux et est relié au tronc cérébral par 3 paires de pédoncules cérébelleux (supérieurs, moyens et inférieurs).

Le cervelet est recouvert par les trois couches de méninges et est entouré par l'espace sous-arachnoïdien contenant le liquide céphalo-rachidien et s'étendant autour du cervelet en cavités appelées citernes.

L'aspect extérieur du cervelet fait état de multiples sillons de profondeur différentes : les sillons de premier ordre (atteignant en profondeur la substance blanche) permettent de séparer les différents lobes : antérieur, postérieur et flocculo-nodulaire. Les lobes antérieur et postérieur sont séparés par la fissure primaire (ou préclivale) tandis que les lobes postérieur et flocculo-nodulaire le sont par la fissure postéro-latérale. Les sillons de deuxième ordre, plus superficiels restent dans la substance grise et permettent de délimiter des lobules numérotés de I à X selon Larsell. Le lobe antérieur comprend ainsi les lobules vermiens suivants : la lingula (I), le lobule central ventral (II), le lobule central dorsal (III), le culmen ventral (IV) et le

culmen dorsal (V). Dans le lobe postérieur sont situés le déclive (VI), le folium (VIIA), le tuber (VIII) et l'uvule (IX). Le lobe flocculo-nodulaire comprend le nodule (X).

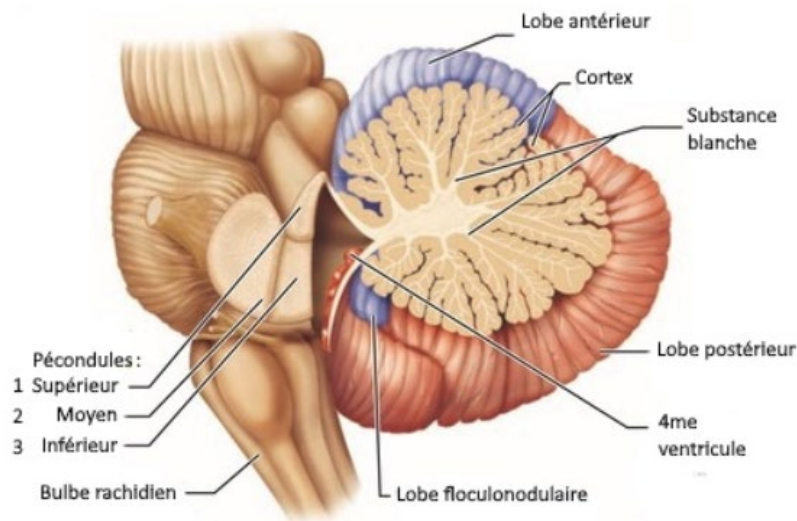


Figure 1 : Aspect du cervelet dans le plan sagittal

b. Morphologie interne et organisation cellulaire

L'organisation tissulaire du cervelet est globalement similaire à celle du cerveau et est schématisée dans la **figure 2**. Elle est constituée de substance grise en périphérie formant le cortex cérébelleux (ou écorce cérébelleuse), et en profondeur formant les noyaux gris centraux cérébelleux, entre lesquelles se situe un amas de substance blanche appelé corps médullaire du cervelet. Le cortex cérébelleux est constitué de trois couches cellulaires qui sont de la superficie à la profondeur, la couche moléculaire, la couche glomérulaire et la couche granulaire.

La couche moléculaire contient deux types de neurones : les petits neurones stellaires, des neurones inhibiteurs dont le neurotransmetteur serait la taurine et les neurones à corbeille, plus profonds, inhibiteurs également dont le neurotransmetteur est le Gamma-aminobutyrate (GABA). Cette couche cellulaire est également composée de fibres nerveuses, issues des deux types de neurones précédents ainsi que de dendrites provenant des cellules de Purkinje. La couche glomérulaire contient le noyau des cellules de Purkinje, dont l'axone est la seule fibre efférente du cortex cérébelleux et dont l'action GABAergique est inhibitrice. La couche

granulaire quant à elle est constituée principalement de neurones granulaires excitateurs dont le neurotransmetteur est le glutamate et de grands neurones stellaires inhibiteurs à activité GABAergique.

Le corps médullaire du cervelet est principalement constitué de fibres nerveuses afférentes moussues et grimpantes provenant des autres segments du névraxe et transitant essentiellement par les pédoncules cérébelleux moyens et inférieurs, venant faire synapse au niveau des neurones de l'écorce cérébelleuse. Il est constitué également des fibres nerveuses efférentes transitant pour la plus grande partie d'entre elles par le pédoncule cérébelleux supérieur.

Les noyaux cérébelleux profonds sont des amas de substance grise au sein de la substance blanche et sont le point de départ des fibres efférentes du cervelet. Ils sont au nombre de quatre de chaque côté de la ligne médiane : le noyau fastigial, le plus médial, situé au niveau du toit du 4^{ème} ventricule ; les noyaux interposés (le noyau emboliforme ou noyau interposé antérieur et le noyau globuleux ou interposé postérieur), plus latéraux ; et le noyau dentelé, le noyau le plus latéral situé au sein de chaque hémisphère cérébelleux.

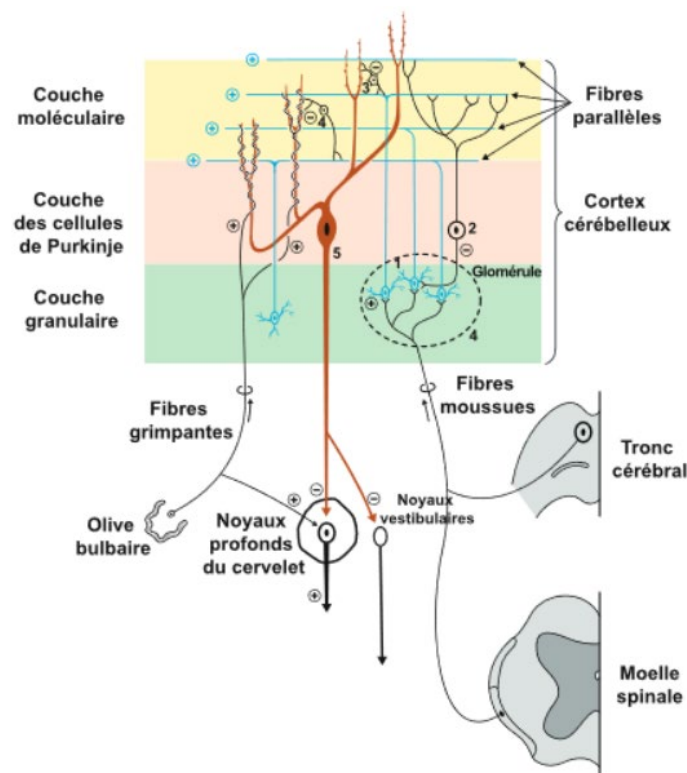


Figure 2 : Organisation interne du cervelet, issu de Vuillier et al (1)

2. Anatomie fonctionnelle du cervelet

Le cervelet comporte trois unités fonctionnelles apparues successivement au cours de l'évolution, de niveau d'élaboration croissante : l'archéo-cerebellum, le paléo-cerebellum et le néo-cerebellum.

La systématisation des voies de chacune de ces trois divisions est similaire. Les fibres afférentes provenant du névraxe atteignent le cortex cérébelleux, l'information est ensuite projetée vers les noyaux profonds cérébelleux dont les fibres efférentes rejoignent la périphérie.

a. L'archéo-cerebellum

L'archéo-cerebellum (ou vestibulo-cerebellum), est phylogénétiquement la partie la plus ancienne, apparue primitivement chez les poissons. Il correspond anatomiquement au lobe flocculo-nodulaire et est en charge des mécanismes musculaires qui permettent la régulation de l'équilibre, de la posture et des automatismes oculomoteurs. Son anatomie fonctionnelle est représentée dans la **figure 3**.

Les fibres afférentes de l'archéo-cerebellum sont vestibulo-cérébelleuses. Les informations sensorielles provenant de récepteurs situés dans les canaux semi-circulaires de l'oreille interne rejoignent via le nerf vestibulaire, les noyaux vestibulaires localisés aux angles latéraux du 4^{ème} ventricule dans la protubérance. L'information transite ensuite par les corps juxta-restiformes du pédoncule cérébelleux inférieur homolatéral pour rejoindre le cortex cérébelleux flocculaire où elle fait synapse avant de rejoindre le noyau fastigial.

Les fibres efférentes issues du noyau fastigial rejoignent les noyaux vestibulaires bilatéraux (majoritairement les noyaux ipsilatéraux) par les corps juxta-restiformes des pédoncules cérébelleux inférieurs, ainsi que la substance réticulée controlatérale. A partir des noyaux vestibulaires partent d'une part les faisceaux vestibulo-spinaux directs et croisés et d'autre part le faisceau longitudinal médial rejoignant les noyaux oculo-moteurs et trochléaires. Les premiers ayant un rôle dans la motricité extra-pyramidale et modulant les activités musculaires impliquées dans l'équilibre, principalement au niveau des muscles du tronc, des ceintures et des membres inférieurs tandis que les seconds sont impliqués dans la motricité

oculaire et la stabilité du regard. De la substance réticulée partent des fibres réticulo-spinales associées à la motricité automatique notamment posturale ou de la marche.

L'atteinte de ce système est responsable de troubles statiques avec une marche pseudo-ébrieuse, un élargissement du polygone de sustentation, une danse des tendons des muscles jambiers antérieurs. Contrairement aux troubles de l'équilibre d'origine proprioceptive, cette symptomatologie n'est pas majorée à la fermeture des yeux. Par ailleurs il existe une instabilité du regard et un nystagmus.

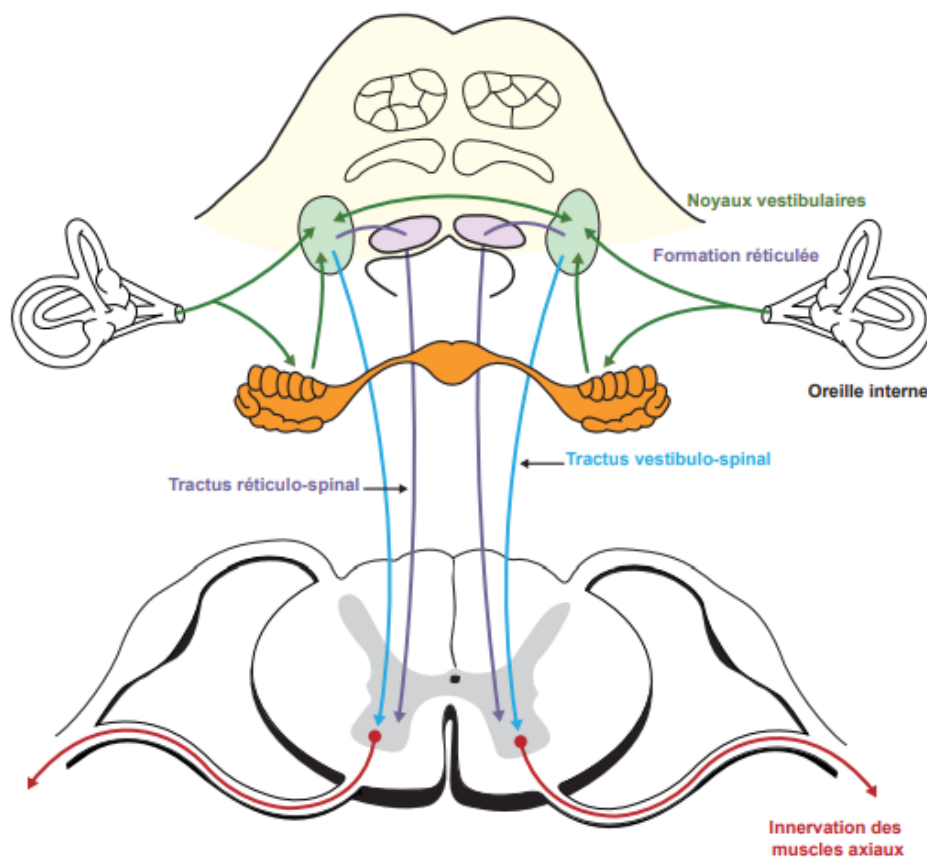


Figure 3 : Anatomie fonctionnelle de l'archéo-cerebellum par L.Tatu (2)

b. Le paléo-cerebellum

Le paléo-cerebellum, d'apparition plus récente est retrouvé chez les reptiles et les oiseaux. Il est anatomiquement constitué de la majeure partie du vermis cérébelleux et des régions paravermiennes et participe aux activités posturales statiques et dynamiques par l'adaptation du tonus musculaire. Son anatomie fonctionnelle est schématisée dans la **figure 4**.

Les afférences du paléo-cerebellum véhiculent les informations proprioceptives inconscientes nécessaires à l'adaptation du tonus. Elles sont transmises vers le cortex vermien et paravermien de l'hémisphère cérébelleux ipsilatéral via le tractus spino-cérébelleux dorsal (ou direct) passant par le pédoncule cérébelleux inférieur, pour les membres inférieurs et la partie inférieure du tronc. Les informations proprioceptives des membres supérieurs et de la partie supérieure du tronc sont acheminées vers l'hémisphère cérébelleux homolatéral par le tractus spino-cérébelleux antérieur (ou croisé) passant par le pédoncule cérébelleux supérieur homolatéral après une double décussation et par le faisceau cunéo-cérébelleux le rejoignant par le pédoncule cérébelleux inférieur homolatéral.

A partir du cortex cérébelleux de la région vermienne, les neurones effectuent un relai vers les noyaux globulus et emboliforme homolatéraux. Les fibres efférentes issues des noyaux interposés passent par le pédoncule cérébelleux supérieur avant de décussar (au niveau de la commissure de Wernekink) et de rejoindre le noyau rouge controlatéral. Ce dernier donne naissance au faisceau rubro-spinal, une des principales voies de la motricité extrapyramidale.

L'atteinte du paléo-cerebellum est responsable d'une hypotonie axiale et segmentaire et de troubles posturaux. Celle-ci se manifeste par une augmentation du ballant des membres lors de leur mobilisation passive, par des réflexes ostéotendineux pendulaires et une positivité de la manœuvre de Stewart-Holmes : le relâchement brusque de l'avant-bras du patient pendant une flexion contrariée de forte résistance engendre un choc contre sa poitrine du fait de la contraction retardée et diminuée des muscles antagonistes.

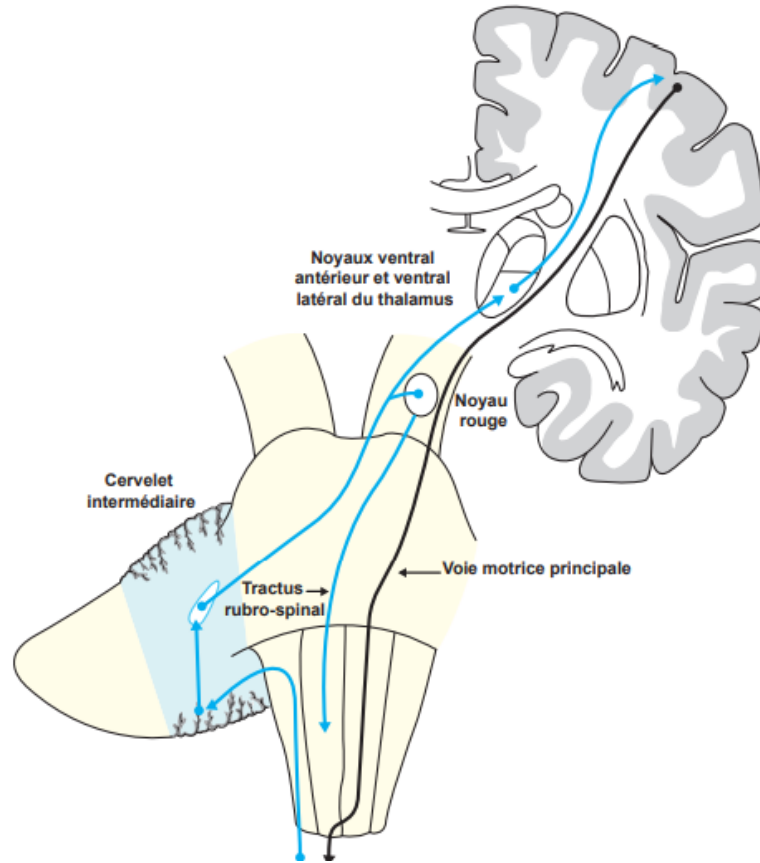


Figure 4 : Anatomie fonctionnelle du paléo-cervelet par Vuillier et al. (1)

c. Le néo-cerebellum

Le néo-cerebellum est apparu le plus tardivement au cours de l'évolution et se superpose aux précédents chez les mammifères. Il est particulièrement volumineux chez les primates.

Il correspond anatomiquement à la majeure partie des hémisphères cérébelleux et est en charge de la planification et de la coordination du mouvement volontaire et automatique.

La représentation de son anatomie fonctionnelle constitue la **figure 5**.

Les afférences du néo-cerebellum proviennent du cortex moteur primaire et des aires motrices associatives et rejoignent les noyaux du pont homolatéraux par les faisceaux cortico-pontiques. Le neurone suivant rejoint le cortex cérébelleux controlatéral après décussation en passant par les pédoncules cérébelleux moyens. Les fibres efférentes effectuent un relai dans le noyau dentelé avant de rejoindre le thalamus et le noyau rouge controlatéraux par le pédoncule cérébelleux supérieur. Les fibres thalamiques rejoignent ensuite le cortex moteur primaire dont les axones empruntent la voie pyramidale formant une boucle cérébro-

cérébello-cérébrale de contrôle du mouvement. Du noyau rouge partent le tractus rubro-spinal et tegmental central, ce dernier régulant les activités musculaires cervico-faciales.

L'atteinte du néo-cerebellum est responsable de troubles de la coordination spatio-temporelle du mouvement.

Les troubles de coordination spatiaux sont objectivés par les manœuvres doigts-nez et talon-genou à la recherche de dysmétrie (le segment de membre n'atteint pas la cible) ou d'hypermétrie (le membre dépasse la cible avant d'y revenir). L'asynergie (décomposition du mouvement par manque de simultanéité) est recherchée par le passage de la position allongée à assise, ou le passage de la position debout à la position accroupie.

Les troubles de coordination temporels sont quant à eux responsables d'un tremblement d'action (par manque de continuité de la contraction musculaire), d'une dyschronométrie (par un retard d'initiation ou d'arrêt du mouvement) et d'une adiadococinésie (par des difficultés à réaliser des mouvements rapides alternés par défaut de coordination entre les muscles agonistes et antagonistes). L'association des troubles de coordination temporels et spatiaux est également responsable d'une dysarthrie avec une voix scandée et explosive et de troubles de l'écriture.

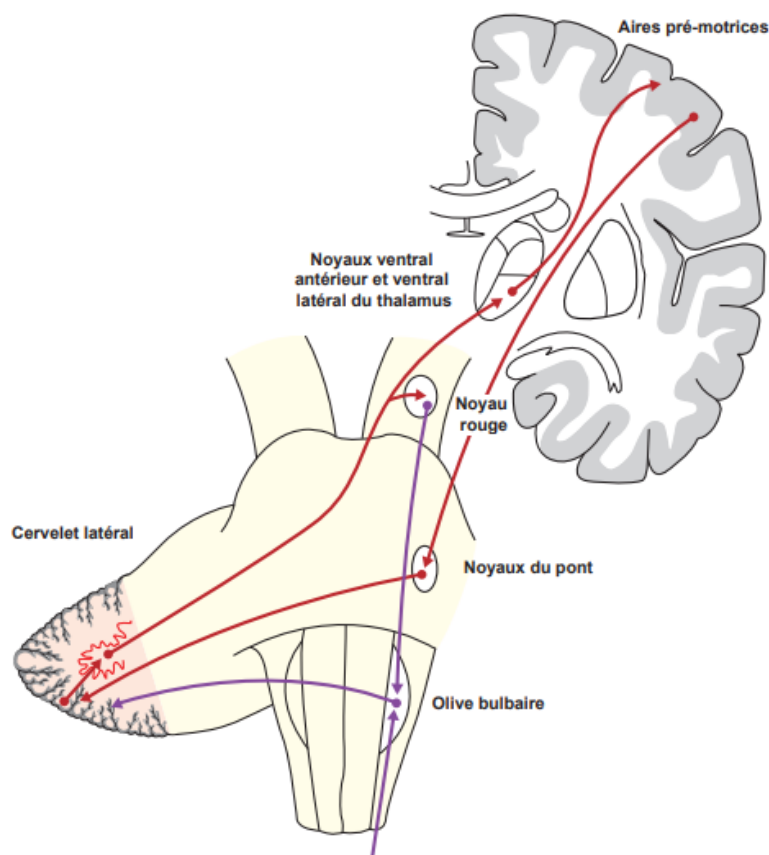


Figure 5 : Anatomie fonctionnelle du néo-cerebellum par Vuillier et al. (1)

II. Généralités sur les ataxies cérébelleuses progressives

Le terme ataxie dérive du grec ancien ataxia (désordre) et fait référence aux troubles de la coordination quelle qu'en soit l'origine. On distingue ainsi les ataxies d'origine proprioceptive, vestibulaire ou cérébelleuse. La symptomatologie cérébelleuse peut être décrite cliniquement comme étant statique et/ou cinétique. La sémiologie statique regroupe les troubles de la marche et de l'équilibre, les troubles de l'oculomotricité, de l'articulation et du langage. L'atteinte cinétique est caractérisée par la présence de troubles de la coordination temporo-spatiale du mouvement volontaire. Des échelles cliniques en ont permis une étude standardisée et reproductible comme l'échelle SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) disponible en annexes (Annexe 1).

Les causes d'ataxie cérébelleuse progressive de l'adulte sont nombreuses, hétérogènes, rares et demeurent une problématique courante pour le neurologue. Certaines classifications et revues de littérature ont vu le jour afin de les répertorier (3,4). De nombreux cas restent non diagnostiqués malgré des examens complémentaires exhaustifs et répétés (5-7).

Les ataxies cérébelleuses progressives peuvent être distinguées selon leur origine héréditaire ou acquise, ces dernières pouvant être primaires ou secondaires.

Les ataxies cérébelleuses progressives héréditaires comportent une dégénérescence des cellules de Purkinje et/ou des voies spino-cérébelleuses pouvant être associée à une atrophie du tronc cérébral ou des autres parties du système nerveux central. L'histoire familiale permet souvent d'orienter sur le mode de transmission de l'anomalie génétique en cause. Plus de 50 gènes et 70 loci ont ainsi été identifiés comme pouvant être pourvoyeurs d'ataxie cérébelleuse héréditaire (8). La maladie de Friedreich en est la cause la plus fréquente en France avec une prévalence de 4.2 pour 100 000 habitants (9).

Les causes acquises primaires sont essentiellement représentées par l'atrophie multisystématisée, une pathologie dégénérative affectant les voies spino-cérébelleuses, nigrostriées ainsi que le système nerveux autonome.

Les ataxies cérébelleuses acquises secondaires sont multifactorielles. Les principaux mécanismes en cause sont toxiques (d'origine éthylique ou iatrogène notamment), carentiels, dysimmunitaires (en rapport avec la présence d'anticorps dont le tropisme cérébelleux a été ou non prouvé) ou infectieux.

Les raisons d'une telle sensibilité du cervelet aux agents extérieurs est mal connue, on peut noter que les cellules de Purkinje semblent néanmoins particulièrement sensibles à l'hypoxie (10).

III. Objectifs de l'étude

La très grande variété des causes possibles d'ataxie cérébelleuse progressive chez l'adulte et la rareté de nombreuses d'entre elles font de sa démarche diagnostique un challenge pour le clinicien. La non-standardisation du bilan étiologique à réaliser peut mettre en difficulté le clinicien face à un patient en attente de réponses, et qui voit son autonomie se dégrader. Les causes acquises curables ou relevant d'une prise en charge thérapeutique spécifique sont rares mais leur identification peut permettre une amélioration fonctionnelle du patient et donc de sa qualité de vie. Enfin, en cas de négativité du bilan des causes acquises d'ataxie cérébelleuse progressive, l'accessibilité aux tests génétiques s'est améliorée mais est difficilement justifiable chez tout patient, en l'absence d'antécédent familial évocateur et dont la symptomatologie s'est installée à un âge tardif.

La démarche de travail de cette thèse a été la suivante :

-Décrire la répartition et la proportion des différentes étiologies d'ataxie cérébelleuse progressive chez les 138 patients adultes ayant consulté ou ayant été hospitalisés pour ce motif au CHU de Nantes entre janvier 2020 et décembre 2021.

-Identifier et comparer les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et électrophysiologiques de quatre différents groupes de patients, répartis selon le résultat de leur bilan étiologique : les AMS, les causes génétiques, les causes acquises secondaires et les causes indéterminées. Nous avons choisi de prendre comme référence pour nos comparaisons

les patients atteints d'AMS. En effet cette pathologie est relativement fréquente parmi les causes d'ataxie cérébelleuse progressive et de fait, ses critères cliniques et paracliniques sont bien connus des neurologues. Le risque que des patients de notre cohorte présentent cette pathologie et n'aient pas été diagnostiqués comme tel est donc nettement moindre. Les données recueillies dans cet échantillon sont ainsi les plus proches de la réalité. L'objectif d'une telle comparaison est de mettre en évidence d'éventuels facteurs qui pourraient orienter le bilan étiologique vers une AMS ou une autre cause que celle-ci.

-Préciser le rendement des examens complémentaires réalisés.

-Proposer un arbre décisionnel hiérarchisé des examens complémentaires, à la lumière de notre travail et des données de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

I. Critères et modalités de sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique. Nous avons inclus les patients :

- Dont l'ataxie cérébelleuse a débuté après 18 ans et ayant bénéficié d'au moins une consultation ou une hospitalisation au CHU de Nantes entre 2010 et 2021 pour une ataxie cérébelleuse progressive.
- Dont la symptomatologie neurologique s'était installée progressivement sur une durée d'au moins un mois.

Ont été exclus les patients :

- Ayant une histoire familiale documentée d'ataxie cérébelleuse (dont le diagnostic génétique avait déjà été posé).
- Dont l'ataxie a débuté avant 18 ans.
- Dont l'ataxie s'est installée de façon aiguë (sur une durée inférieure à 1 mois).

Afin d'inclure de manière exhaustive tous les patients répondant aux critères d'inclusion, nous avons utilisé les codes du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ainsi que de la recherche textuelle. Ainsi, tous les dossiers des patients dont au moins une hospitalisation ou une consultation a été codée dans la base de données du CHU de Nantes comme pouvant correspondre à une ataxie cérébelleuse ou à une cause secondaire d'ataxie cérébelleuse ont été sélectionnés pour analyse préliminaire. Nous avons complété cette première liste en y ajoutant tous les dossiers des patients dans lesquels les termes « ataxie cérébelleuse » et « syndrome cérébelleux » apparaissaient. Chaque dossier a ensuite été consulté manuellement et les patients correspondant à nos critères ont pu être inclus.

II. Données recueillies

Les données de l'examen clinique initial ainsi que les résultats des premiers examens (lorsque ceux-ci ont été répétés) radiologiques, biologiques, électrophysiologiques et génétiques de ces patients ont été recueillis et anonymisés. La liste de ces données est établie dans le **tableau 1**. Nous avons sollicité plusieurs de nos collègues neurologues, libéraux ou hospitaliers, qui effectuaient le suivi conjoint de certains de ces patients avec les neurologues du CHU de Nantes pour compléter nos informations et s'assurer qu'aucun diagnostic n'avait été posé à posteriori de leur passage dans notre centre.

Tableau 1 : Liste des données recueillies pour chaque patient.

Données cliniques	Biologie sanguine
Sexe	Vitamine E
Présence d'antécédent familial orientant	Vitamine B1
Présence d'antécédent familial d'ataxie	Vitamine B9
Prise actuelle ou ancienne de traitement toxique	Vitamine B12
Consommation chronique d'alcool actuelle ou passée	Sérologie VIH
Age de début des symptômes	Sérologie Lyme
Age de début au bilan	Sérologie Syphilis
Durée d'évolution des symptômes au début du bilan	Anti-neuronaux
Durée de suivi	Anti-nucléaires
Etiologie identifiée	Anti-GAD
Délai diagnostique	Anti-TG
Examen clinique	Anti-TPO
Syndrome cérébelleux statique	Anti-transglutaminase
Syndrome cérébelleux cinétique aux membres supérieurs	Anti-gliadine
Syndrome cérébelleux cinétique aux membres inférieurs	AFP
Syndrome pyramidal	LDL
Syndrome extra-pyramidal	Albumine
Déficit sensitif et/ou moteur segmentaire	CPK
Mouvements anormaux (autre que tremblement d'action)	Rapport lactate/pyruvate
Dysautonomie	Dosage pondéral IgG/IgA/IgM
Données IRM	Cholestanol
Atrophie vermienne	Oxystérols plasmatiques
Atrophie des hémisphères cérébelleux	Acides gras à très longues chaînes
Atrophie du tronc cérébral	Etude du LCR
Anomalie de signal de fosse postérieure	Eléments nucléés
Anomalie de signal des noyaux gris centraux	Recherche de synthèse intrathécale d'Ig
Anomalies de signal significatives de substance blanche	Anti-neuronaux

Données ENMG	Génétique
Neuropathie axonale et/ou démyélinisante	Analyse génétique nucléaire ciblée
Données Dat-scanner	Panel de gènes / génome
Dénervation dopaminergique	Analyse ADN mitochondrial

AFP = Alpha foetoprotéine ; CPK = Créatine phosphokinase ; ENMG = Electroneuromyogramme ; GAD = Glutamic acid decarboxylase ; LCR = Liquide céphalo-rachidien ; LDL = Low density lipoprotein ; TG = Thyroglobuline ; TPO = Thyroperoxydase ; TSH = Thyroid-stimulating hormon

III. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 4.0.3 de R. Les variables qualitatives ont été décrites par dénombrement et proportion ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane, leur étendue ainsi par leur intervalle de confiance à 95%. Les proportions ont été comparées par un test exact de Fisher tandis que les médianes ont été comparées par un test de Kruskal. La différence entre deux groupes a été considérée comme significative si la valeur de sa p-value était inférieure à 0,05.

RESULTATS

138 patients atteints d'ataxie cérébelleuse progressive dont les premières manifestations cliniques ont débuté entre les âges de 18 à 78 ans (médiane = 57.0 ans) ont été inclus dans notre étude. Cette population était constituée de 54 % d'hommes. La durée moyenne d'évolution de la symptomatologie au moment de l'initiation de la prise en charge neurologique allait de 0.1 à 34 ans (médiane = 3 ans). La durée de suivi médical dont nous disposons (l'intervalle de temps entre le premier document et le dernier document médical informatif) était comprise entre 0 et 16.4 années (médiane = 2.8 ans).

I. Distribution des étiologies retrouvées

Un diagnostic a pu être établi pour 75 patients (54%) avec un délai diagnostique (intervalle de temps entre la première consultation et la consultation d'annonce diagnostique) allant de 0 à 9.5 ans (médiane = 0.9 ans). L'atrophie multisystématisée, possible ou probable, était la principale étiologie retrouvée au sein de notre cohorte, affectant 27 patients (soit 20% des patients inclus). Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique représentaient la seconde cause la plus fréquente (18 patients soit 13%), puis l'ataxie d'origine toxico-carencielle liée à l'éthylisme (13 patients soit 9%) et la sclérose en plaques de forme primaire progressive (9 patients soit 7%). La répartition en effectif des différentes étiologies retrouvées et leur proportion (arrondie au nombre entier) au sein de notre cohorte sont représentées dans le **tableau 2** et la **figure 6**.

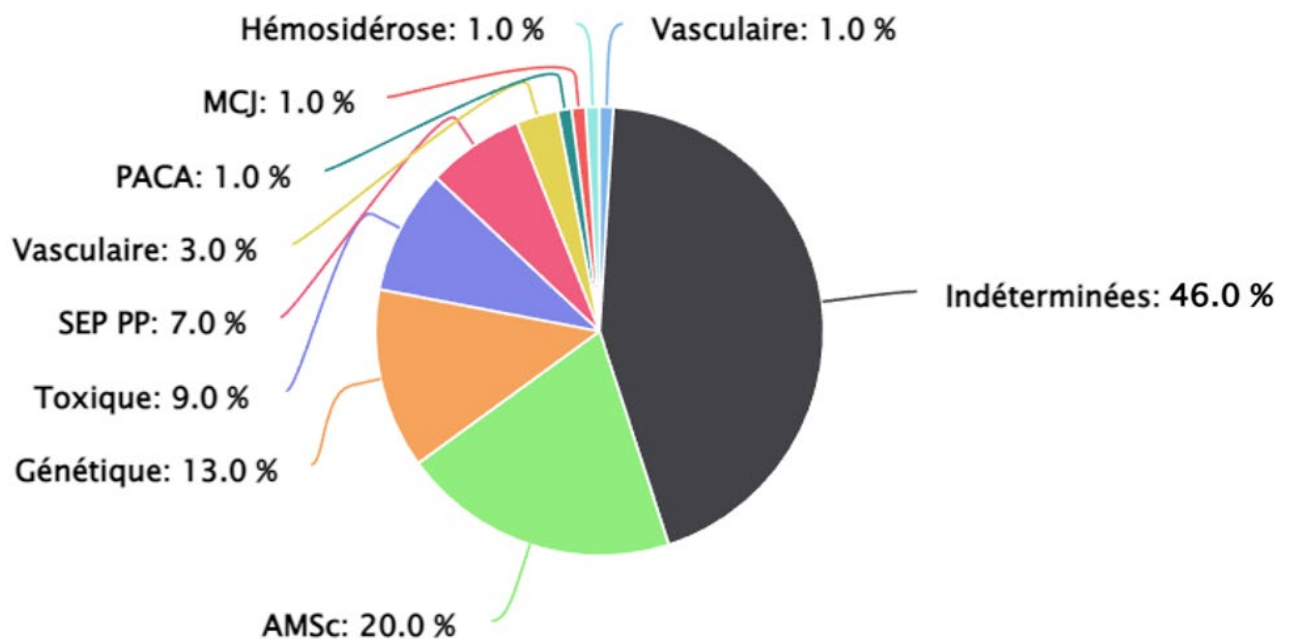
Au total, ont été identifiées 22 étiologies différentes (dont 14 d'origine génétique). Nous avons réparti l'ensemble des patients de notre cohorte en 4 groupes en fonction du résultat du bilan étiologique dont nous allons décrire les caractéristiques :

- Les AMS
- Les ataxies cérébelleuses progressives d'origine génétique
- Les ataxies cérébelleuses progressives d'origine acquise autres que l'AMS
- Les ataxies cérébelleuses progressives de cause indéterminée

Tableau 2 : Répartition en effectif de patients des différentes étiologies retrouvées au sein de notre cohorte

<u>Etiologie</u>	<u>Effectif</u>
Indéterminée	63
AMS	27
Génétique	18
Toxico-carentielle	13
SEP PP	9
Syndrome paranéoplasique	4
Vasculaire	1
MCJ	1
Hémosidérose	1
PACA	1
Total	138

AMS : Atrophie multisystématisée ; MCJ = Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; PACA = Primary autoimmune cerebellar ataxia ; SEP PP = Sclérose en plaques de forme primaire progressive



AMSc : Atrophie multisystématisée de type cérébelleuse ; MCJ = Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; PACA = Primary autoimmune cerebellar ataxia ; SEP PP = Sclérose en plaques de forme primaire progressive

Figure 6 : Répartition des différentes étiologies et des causes indéterminées dans notre cohorte.

II. Description des caractéristiques des différents groupes

1. AMS

L'AMS représentait la principale cause d'ataxie cérébelleuse progressive au sein de notre cohorte avec 27 patients. L'âge médian de début des symptômes s'étendait de 47 à 76 ans (médiane= 63 ans) avec une durée médiane d'évolution au début du bilan de 2 ans (allant de 0.6 à 6 ans). Une fois le bilan étiologique initié, le diagnostic a pu être fait après un délai d'environ 10 mois. Il s'agissait majoritairement de patients de sexe masculin (dans deux tiers des cas), sans antécédent personnel ou familial notable et sans éthylisme chronique ni consommation de toxique. Au premier examen clinique, le syndrome cérébelleux statique était constant, 80% présentait un syndrome cérébelleux cinétique, 78% une dysautonomie, 52% un syndrome parkinsonien et 56% un syndrome pyramidal. L'IRM montrait une atrophie vermienne ou hémisphérique cérébelleuse chez respectivement 63% et 56% des patients. Elle a permis d'orienter plus précisément le diagnostic pour 16/27 (59%) patients en révélant soit des troubles de trophicité du tronc cérébral essentiellement pontiques (33%), soit des hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens (33%), ou des anomalies de signal putaminaux (26%). 4 patients (15%) avaient une IRM cérébrale initiale interprétée comme normale. Le Dat-scanner, réalisé chez 17 patients révélait une dénervation dopaminergique significative dans 71% des cas. Il est revenu positif pour 6 patients sur 10 qui n'avaient pas de syndrome parkinsonien à l'examen clinique initial.

2. Génétiques

Les patients chez qui une anomalie génétique responsable d'ataxie cérébelleuse a été identifiée constituaient le deuxième groupe en fréquence des étiologies retrouvées dans notre cohorte (n=18). Il comportait parmi ses 18 membres autant d'hommes que de femmes. L'âge de début de la symptomatologie s'étalait de 23 à 68 ans (avec un âge médian de 45 ans). La durée médiane d'évolution au bilan était de 9.5 ans. La confirmation génétique avait lieu au terme d'un délai médian de 2.9 ans (allant de 0.2 à 9.3 ans). La distribution et le mode de transmission des 14 différentes causes génétiques retrouvées est détaillée dans le **tableau 3**.

Parmi celles-ci, deux patients avaient une maladie de Friedreich ayant débuté à 53 et 59 ans dont le diagnostic a pu être orienté par la présence d'antécédents familiaux et d'une neuropathie périphérique. Le diagnostic de syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker a pu être établi chez un patient dont le frère était décédé d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob précoce. Les deux patients atteints de SCAR 27 étaient issus de la même fratrie et avaient initié le bilan étiologique de leurs troubles au cours de la même période, raison pour laquelle ils sont tous deux inclus dans notre étude. Le diagnostic de maladie de Niemann-Pick de type C a pu être réalisé suite à l'apparition d'une paralysie supra-nucléaire au cours du suivi. La recherche de mitochondriopathie révélant une mutation POLG a été réalisée du fait des antécédents familiaux de la patiente, d'arguments cliniques (avec une atteinte ophtalmologique, ORL et endocrinologique), biologiques et radiologiques (avec la présence d'hypersignaux Flair infratentoriels bilatéraux et symétriques à l'IRM cérébrale).

Tableau 3 : Distribution des causes génétiques identifiées dans notre cohorte avec leur mode de transmission

Autosomique dominante	Effectif
SCA 3	2
SCA 2	1
SCA 1	1
SCA 28	1
SCA 36	1
Gerstmann-Straüssler-Scheinker	1
Autosomique récessive	
Maladie de Friedreich	2
SCAR 27	2
CANVAS	2
SCAR 3	1
Mutation SPG7	1
Niemann-Pick C	1
Liée à l'X	
FXTAS	1
Mitochondriale	
Mutation POLG	1
Total	18

FXTAS = Fragile X tremor ataxia syndrome ; POLG = Polymerase gamma ; SCA = Spinocerebellar ataxia ; SCAR = Spinocerebellar ataxia autosomal recessive ;

61% de ces 18 patients présentaient des antécédents familiaux neurologiques ou extra-neurologiques évocateurs d'une cause génétique. Par ailleurs, sur les 27 patients (20%) de l'ensemble de notre cohorte ayant une telle histoire familiale, une anomalie génétique a été identifiée pour 11 d'entre eux (soit 41%). Les 7 autres ataxies cérébelleuses génétiques ont été diagnostiqués parmi les 111 patients restant qui présentaient donc une symptomatologie étiquetée comme sporadique (soit 6% des ataxies cérébelleuses sporadiques)

Cliniquement, la présence d'un syndrome cérébelleux statique était constante, 72% présentaient une atteinte cinétique aux membres supérieurs et 67% aux membres inférieurs. Il était retrouvé des signes d'irritation pyramidale chez 39% de ces patients. Les données des IRM cérébrales réalisées étaient disponibles chez 16 patients sur 18, révélant principalement une atrophie vermienne (69%) ou hémisphérique cérébelleuse (56%). Elle a pu orienter de manière plus précise le diagnostic chez 3 patients. Le premier, porteur d'une prémutation FMR1 responsable du FXTAS (Fragile X tremor ataxia) présentait des hypersignaux caractéristiques des deux pédoncules cérébelleux moyens. L'imagerie du deuxième patient, porteur d'une mutation SCA 2 mettait en évidence une atrophie marquée de l'ensemble du tronc cérébral. La troisième patiente était celle porteuse d'une mutation homozygote POLG précédemment décrite.

Trois patients ayant développé au cours de leur évolution un syndrome parkinsonien ou des tremblements atypiques ont bénéficié d'un Dat-scan. Chez deux de ces patients, il a mis en évidence une dénervation dopaminergique significative. L'un d'eux avait un FXTAS, l'autre était porteur d'une expansion de triplet responsable d'une SCA 3. Un électroneuromyogramme avait été réalisé chez 13 patients sur 18 et montrait des signes de neuropathie périphérique pour 7 d'entre eux (54%) : dans le cadre d'une maladie de Friedreich (x2), un CANVAS, une mutation POLG, et 3 ataxies spino-cérébelleuses par expansion de triplets (SCA 1, SCA 2 et SCA 3). A noter que la biologie sanguine en dehors des tests génétiques, n'a jamais été un élément orientant ayant amené au diagnostic génétique chez les 18 patients de ce groupe.

3. Causes acquises secondaires

Nous avons inclus dans ce groupe tous les patients dont l'origine de la symptomatologie cérébelleuse avait été identifiée sans que celle-ci ne soit en rapport avec une AMS ou une anomalie génétique. Il comportait 30 patients et 5 types d'étiologie différents.

Les ataxies cérébelleuses d'origine toxico-carencielle concernaient 13 patients (soit près de la moitié des patients de ce groupe et 10% de la population totale) dont 76% d'hommes avec un âge moyen de début de 49.8 ans. Elles ont toutes été identifiées comme étant en lien avec un éthylisme chronique. Les trois quarts d'entre eux avaient des signes d'atrophie vermienne à l'IRM cérébrale. Le dosage de la vitamine B1 réalisé chez 4 de ces 13 patients n'a révélé de carence pour aucun d'entre eux. A noter que l'atteinte cérébelleuse a pu être favorisée chez deux patients par la prise concomitante au long cours d'amiodarone pour l'un et de lithium pour l'autre. 7 de ces 13 patients présentaient cliniquement des signes de neuropathie périphérique.

Les ataxies cérébelleuses d'origine dysimmune concernaient 14 patients dont 9 atteints de sclérose en plaques de formes primaire progressive, 4 en lien avec un syndrome paranéoplasique et 1 d'origine auto-immune primaire. L'âge de début moyen des symptômes des 9 patients chez qui une sclérose en plaques a été diagnostiquée était de 52 ans. 67% avaient cliniquement un syndrome pyramidal et 56% un déficit sensitivo-moteur segmentaire. Tous présentaient des hypersignaux Flair de substance blanche infra et/ou supra-tentoriels à l'IRM cérébrale et une synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

Les 4 syndromes paranéoplasiques responsables d'ataxie cérébelleuse se sont révélés après la découverte du cancer primitif : 2 en rapport avec un carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC), 1 avec un adénocarcinome bronchique et 1 avec un carcinome mammaire. Les anticorps en cause ont été identifiés chez seulement deux d'entre eux : des anticorps anti-amphiphysine dans le cadre d'un des CBPC et des anticorps anti-YO pour le cancer du sein. Une synthèse intrathécale d'immunoglobulines ou une pléïocytose étaient retrouvées chez 3

patients sur 4. Les anticorps anti-YO sont revenus positifs dans le LCR de la quatrième patiente. Le délai moyen d'évolution au début du bilan pour ces patients était de 4.25 mois.

L'ataxie cérébelleuse d'origine primaire-auto-immune a été diagnostiquée chez une patiente présentant une symptomatologie subaiguë, des antécédents familiaux au premier et au second degré de pathologie dysimmune, une IRM normale et des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline fortement positifs.

Les 3 patients restants présentaient des diagnostics différents. La symptomatologie cérébelleuse du premier était en lien avec une hémorragie méningée prédominante à l'étage sous-tentorial acquise dans les suites chirurgicales de l'ablation d'un kyste arachnoïdien rachidien étendu. Le second avait une ataxie cérébelleuse d'aggravation rapide révélatrice d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob dont le diagnostic a pu être réalisé devant une imagerie caractéristique avec la présence d'hypersignaux en séquence diffusion des noyaux gris centraux et la positivité de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien. L'atteinte cérébelleuse du dernier patient a été déterminée comme étant d'origine vasculaire devant la présence de multiples infarctus lacunaires de fosse postérieure chez un patient aux multiples facteurs de risques cardio-vasculaires.

4. Indéterminées

Les ataxies cérébelleuses progressives pour lesquelles le bilan étiologique est resté négatif représentaient 63/138 patients (46%) de notre cohorte. Celles-ci comprenaient les ataxies cérébelleuses primaires idiopathiques ainsi que les causes acquises ou génétiques non diagnostiquées. 48% de ces patients étaient des hommes avec un âge médian au début des symptômes de 57 ans (allant de 18 à 78 ans). La durée de suivi de ces patients était de 2.9 ans et pouvait s'étendre jusqu'à plus de 16 ans. Une histoire familiale d'ataxie cérébelleuse était identifiée pour 21% d'entre eux. La clinique était dominée par une atteinte statique chez quasiment l'intégralité de ces patients, près des trois quarts d'entre eux présentaient un syndrome cérébelleux cinétique. La symptomatologie extra-cérébelleuse comportait 38 % de syndromes pyramidaux, 16% de déficits sensitivo-moteurs et 13% de syndromes

parkinsoniens. L'IRM cérébrale initiale, mettait en évidence essentiellement une atrophie vermienne (63%) ou des hémisphères cérébelleux (50%). Elle était décrite comme sans particularité chez 20% de cette population (13/63). L'électroneuromyogramme était perturbé chez près de 20% de ces patients.

III. Comparaison des différents groupes

Les comparaisons des paramètres des patients atteints d'AMS avec ceux des autres groupes sont détaillées dans le **tableau 4**. Le paramètre biologie sanguine orientant fait référence aux résultats des prélèvements sanguins à l'exception des tests génétiques ayant permis de conduire au diagnostic du fait de leur positivité.

1. Comparaison AMS et causes génétiques

Les symptômes des patients ayant une AMS ont débuté plus tardivement (63 ans vs 45 ans, $p < 0.001$) que ceux retrouvés dans les formes génétiques d'ataxie cérébelleuse. La durée d'évolution au bilan était plus courte (2 ans vs 9.5 ans, $p < 0.001$). Les antécédents familiaux d'ataxie cérébelleuse étaient moins fréquents (4 % vs 56%, $p < 0.001$). Cliniquement, la dysautonomie (78% vs 6%, $p < 0.001$) et l'existence d'un syndrome parkinsonien (52% vs 6%, $p < 0.001$) étaient plus fréquents chez les patients atteints d'AMS. La présence ou l'absence d'un syndrome pyramidal n'était pas discriminante (56% vs 39%, $p = 0.37$).

Les résultats des examens complémentaires n'étaient pas significativement différents entre ces deux groupes. La diminution de la trophicité du tronc cérébral semble néanmoins plus fréquente dans le groupe AMS (33 % vs 6%, $p = 0.06$) et les ENMG moins fréquemment pathologiques (23% vs 54%, $p = 0.23$). L'effectif de patients ayant bénéficié d'un Dat-scanner parmi les causes génétiques (seulement 3 patients) était trop faible pour être comparé.

2. Comparaison AMS et causes acquises secondaires

L'âge de début de la symptomatologie cérébelleuse des AMS était plus tardif (63 vs 53 ans, $p = 0.013$) que dans celui des causes acquises. Le délai de consultation n'était pas significativement différent (2 ans vs 1 an, $p = 0.19$)

Sur le plan clinique, une plus grande proportion de troubles dysautonomiques (78% vs 3 %, $p < 0.001$) et de syndromes parkinsoniens (52% vs 0%, $p < 0.001$) était retrouvée chez les patients atteints d'AMS. Les déficits sensitivo-moteurs étaient en revanche moins fréquents (7 vs 40 %, $p = 0.005$).

D'un point de vue paraclinique l'IRM révélait plus fréquemment une atrophie des hémisphères cérébelleux (56% vs 17%, $p = 0.005$), et du tronc cérébral (33% vs 4%, $p = 0.02$) ainsi que d'anomalies de signal des noyaux gris centraux (26% vs 4%, $p = 0.02$) et à contrario moins d'hypersignaux de substance blanche (4% vs 38%, $p = 0.002$). La ponction lombaire était plus souvent normale dans le groupe AMS (9%, vs 67%, $p = 0.003$).

3. Comparaison AMS et causes indéterminées

L'âge de début de la symptomatologie ataxiante des patients atteints d'AMS était plus tardif (63 vs 57 ans, $p = 0.02$) que dans le groupe des ataxies d'origine indéterminée. Cette différence semblait moins importante que dans les autres groupes. Leur durée d'évolution à l'initiation du bilan était plus courte dans le groupe AMS (2 ans vs 5 ans, $p < 0.001$).

Cliniquement la présence d'un syndrome extra-pyramidal (52% vs 13%, $p < 0.001$) et de signes de dysautonomie (78% vs 5%, $p < 0.001$) étaient les éléments les plus discriminants, orientant préférentiellement vers une AMS. Concernant l'imagerie, il était retrouvé plus d'hypersignaux de fosse postérieure (33% vs 3%, $p < 0.001$) et d'anomalies de signal des noyaux gris centraux (26% vs 0%, $p < 0.001$) dans le groupe AMS.

Le Dat-scanner a permis de mettre en évidence dans 71% des cas une dénervation dopaminergique dans les cas d'AMS contre 0% (sur 14 patients testés) dans les origines indéterminées de notre cohorte ($p < 0.001$).

Tableau 4 : Principales caractéristiques des patients atteints d'AMS et comparaisons avec les origines génétiques, acquises et indéterminées

Données	AMS (n=27)	Génétiques (n=18)	p-value	Acquises (n=30)	p-value	Indéterminées (n=63)	p-value
Sexe M, %, [IC 95%]	67 [44.9-88.4]	50 [17.3-82.7]	0,36	60 [37.4-82.6]	0,78	48 [29.8-65.5]	0,11
Age de début en années, médiane (min-max) [IC 95%]	63 (47-76) [57-68]	45 (23-68) [37-56]	< 0,001	53 (18-70) [48-64]	0,013	57 (18-78) [50-62]	0,02
Age au début du bilan en années, médiane (min-max) [IC 95%]	66 (48-79) [59-70]	54 (38-77) [49-63]	< 0,001	54.5 (18-73) [50-65]	0,006	64 (32-83) [58-67]	0,38
Durée d'évolution au début du bilan en années, médiane (min-max) [IC 95%]	2 (0,6-6) [1-2]	9,5 (1,1-22) [4,5-14]	< 0,001	1 (0,1-25) [0,5-3]	0,19	5 (0,2-34) [3-5]	< 0,001
Durée de suivi en années, médiane (min-max) [IC 95%]	2,3 (0,3-9,4) [1,4-3,4]	5,6 (0,6-11,7) [3,1-9,3]	< 0,001	1,4 (0-16,4) [0,6-3,9]	0,41	2,9 (0-16,3) [2,2-4,7]	0,29
Délai diagnostique, en années, médiane (min-max) [IC 95%]	0,8 (0-3,7) [0,4-1,1]	2,9 (0,2-9,3) [1,1-8,8]	< 0,001	0,4 (0-9,5) [0,1-1,3]	0,31	0 (0-0) [0-0]	1
Antécédent familial d'ataxie, % [IC 95%]	4 [0-40.7]	56 [24.8-86.4]	< 0,001	3 [0-38.5]	1	21 [0-42.6]	0,06
Antécédent familial orientant autre qu'ataxie, % [IC 95%]	0 [0-0]	22 [0-63.0]	0,02	3 [0-38.5]	1	0 [0-0]	1
Consommation chronique d'OH, % [IC 95%]	11 [0-46.7]	22 [0-63.0]	0,41	43 [16.4-70.3]	0,009	10 [0-33.0]	1
Prise de traitement toxique, % [IC 95%]	0 [0-0]	0 [0-0]	1	3.3 [0-38.5]	1	3.2 [0-27.5]	1
Syndrome cérébelleux statique, % [IC 95%]	100 [100-100]	100 [100-100]	1	100 [100-100]	1	98.4 [95.3-100]	1
Syndrome cérébelleux cinétique membres supérieurs, % [IC 95%]	78 [60-95.6]	72 [47.9-96.6]	0,73	80 [64-96]	1	73 [60.2-85.8]	0,79
Syndrome cérébelleux cinétique membres inférieurs, % [IC 95%]	78 [60-95.6]	67 [40,0-93.3]	0,5	80 [64-96]	1	73 [60.2-85.8]	0,79
Syndrome extra-pyramidal, % [IC 95%]	52 [25.7-78.0]	6 [0-50.5]	0,001	0 [0-0]	< 0,001	13 [0-35.8]	< 0,001
Syndrome pyramidal, % [IC 95%]	56 [30.4-80.7]	39 [2.8-75]	0,37	40 [12.3-67.7]	0,29	38 [18.7-57.5]	0,17
Dysautonomie, % [IC 95%]	78 [60-95.6]	6 [0-50.5]	< 0,001	3 [0-38.5]	< 0,001	5 [0-28.9]	< 0,001
Déficit sensitivo-moteur segmentaire, % [IC 95%]	7 [0-43.7]	11 [0-54.7]	1	40 [12.3-67.7]	0,005	16 [0-38.5]	0,5
Mouvement anormal, % [IC 95%]	7 [0-43.7]	11 [0-54.7]	1	3 [0-38.5]	0,6	10 [0-33.0]	1
Atrophie du vermis, % [IC 95%]	63 [40.0-85.9]	69 [41.4-96.1]	0,75	38 [9.3-66.6]	0,11	63 [47.7-78.1]	1
Atrophie des hémisphères cérébelleux, % [IC 95%]	56 [30.4-80.7]	56 [23.8-88.7]	1	17 [0-50.4]	0,005	50 [32.4-67.6]	0,65
Atrophie du tronc cérébral, % [IC 95%]	33 [2.5-64.1]	6 [0-53.7]	0,06	7 [0-42.0]	0,02	7 [0-30.5]	0,002
Hypersignaux de fosse postérieure, % [IC 95%]	33 [2.5-64.1]	12 [0-56.4]	0,16	35 [5.0-63.9]	1	3 [0-27.7]	< 0,001
Anomalie de signal des noyaux gris centraux, % [IC 95%]	26 [0-58.4]	6 [0-52]	0,13	4 [0-39.2]	0,02	0 [0-0]	< 0,001
Hypersignaux de substance blanche, % [IC 95%]	3.7 [0-40.7]	0 [0-0]	1	37.9 [9.3-66.6]	0,002	4.8 [0-29.1]	1
Biologie sanguine orientant, % [IC 95%]	0 [0-0]	0 [0-0]	1	10 [0-20.7]	0,24	0 [0-0]	1
Dat-scanner anormal, % [IC 95%]	71 [44.8-96.4]	67 [1.3-100]	1	0 [0-0]	0,33	0 [0-0]	< 0,001
ENMG anormal, % [IC 95%]	23 [0-70.8]	54 [16.9-90.8]	0,23	39 [0-81.1]	0,67	20 [0-44.2]	0,72
Ponction lombaire anormale, % [IC 95%]	9 [0-65.4]	0 [0-0]	1	67 [46.5-86.8]	0,003	6 [0-37.9]	1

AMS = Atrophie multisystématisée ; ENMG= Electroneuromyogramme

IV. Rendement diagnostique des examens complémentaires

Les différents examens complémentaires dont nous avons recueillis les résultats, associés au nombre de patients en ayant bénéficié, ainsi que leur rendement pour aboutir au diagnostic sont répertoriés dans le **tableau 5**. Bien que la normalité de ces examens puisse contribuer au diagnostic en permettant d'exclure certaines causes d'ataxie cérébelleuse, nous avons ici défini comme rentable un examen anormal permettant d'orienter plus spécifiquement vers une étiologie.

L'IRM cérébrale, réalisée chez 97% des patients a été l'examen le plus rentable. Elle était anormale chez 78% des patients. Bien que cette anormalité ait été le plus souvent en lien avec des troubles de la trophicité cérébelleuse peu spécifiques, celle-ci a été plus orientante pour 40 patients (soit 32% des patients testés). 16 de ces 40 patients étaient atteints d'AMS : 7 d'entre eux avaient des anomalies de signal des noyaux gris centraux, 9 des hypersignaux de fosse postérieure (particulièrement au niveau des pédoncules cérébelleux moyens) et 9 des troubles de la trophicité du tronc cérébral. Les 9 patients pour qui le diagnostic de SEP PP a été posé, présentaient tous des hypersignaux inflammatoires de substance blanche. 9 des 13 patients atteints d'ataxie cérébelleuse d'origine éthylique présentaient une atrophie vermienne isolée caractéristique. L'IRM encéphalique a été plus rarement spécifiquement contributive dans les formes génétiques (chez seulement 3 patients atteints respectivement de FXTAS, de SCA 2 ou présentant une mutation de POLG). L'IRM cérébrale a également conduit aux diagnostics d'hémorragie infra-tentorielle, d'ataxie cérébelleuse d'origine vasculaire, ou de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

L'ENMG, qui a été réalisé chez 90 patients (65%), a permis d'objectiver des signes de neuropathie périphérique (axonale et ou démyélinisante) pour 25 d'entre eux (28%). En cas d'anomalie de l'examen, il a contribué au diagnostic pour près de la moitié d'entre eux. 7 des 12 patients concernés présentaient une ataxie cérébelleuse génétique (2 Friedreich, 1 CANVAS, 1 mutation POLG, et 3 ataxies spinocérébelleuses par expansion de triplets : SCA 1, SCA 2 et SCA 3). Les 5 patients restant présentaient une polyneuropathie toxique en d'origine éthylique chronique.

Le Dat-scanner, essentiellement effectué à la recherche d'une dénervation dopaminergique pouvant participer au diagnostic d'AMS a été réalisé chez 35 patients (25%) et s'est révélé positif pour 14 d'entre eux (40%). La moitié de ces patients ne présentaient pas de syndrome parkinsonien clinique. Pour 12 de ces 14 patients, le diagnostic d'AMS a été posé au cours du suivi dont 3 dans les suites de la positivité du Dat-scanner. Les deux autres patients étaient concernés par des formes génétiques, un FXTAS et une SCA 3.

La biologie sanguine réalisée a été plus ou moins large selon le terrain des patients et les hypothèses diagnostics des cliniciens. Les bilans vitaminiques, infectieux et dysimmunitaires en étaient les plus courants. Les prélèvements sanguins (en dehors des recherches d'anomalie génétique) n'ont permis d'orienter le diagnostic que pour 3 patients. Chacune de ces 3 étiologies était de mécanisme dysimmunitaire : 2 syndromes paranéoplasiques à anticorps positifs et 1 PACA dont les anticorps anti-TPO et anti-TG étaient fortement positifs. Aucune cause carencielle, infectieuse ou orientation diagnostique vers une cause génétique n'a pu être permise du fait de ces prélèvements.

Une ponction lombaire a été réalisée chez 71 patients (51%) de notre cohorte révélant des signes d'inflammation du LCR (définis comme la présence de plus de 5 éléments nucléés ou d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines) pour 16 patients (23%) d'entre eux. L'anormalité de ces résultats a contribué au diagnostic pour 12 de ces 16 patients : 9 atteints de sclérose en plaques et 3 atteints d'un syndrome paranéoplasique. Le dosage des anticorps anti neuronaux dans le LCR a permis d'identifier des anticorps pathologiques pour 2 patients sur 37 (des anticorps anti-amphiphysine et des anticorps anti-YO).

Un test génétique à la recherche d'une mutation spécifique a été demandé pour 35% des patients. Cette analyse ciblée orientée par la clinique, l'imagerie ou l'histoire familiale a permis de faire 7 diagnostics : 2 maladies de Friedreich, 1 CANVAS, 1 FXTAS, 1 Niemann-Pick C, un syndrome de Gerstmann-Straussler et une SCAR 27. 3 de ces 7 patients ne présentaient pas d'histoire familiale d'ataxie cérébelleuse (CANVAS, FXTAS, Niemann-Pick C).

Des analyses plus larges de panels de gènes ont été réalisé notamment chez des patients dont les apparentés présentaient une symptomatologie similaire, en cas de début précoce des

symptômes ou parfois en complément de la négativité du reste du bilan. Cette analyse s'est avérée contributive pour 9 patients sur 31 posant le diagnostic de SCA 1, SCA 2, SCA 3 (x2), SCA 28, SCA 36, SCAR 10, SCAR 27 et de mutation de SPG7. 3 de ces 9 patients ne présentaient pas d'histoire familiale d'ataxie.

27 patients sur 138 avaient des antécédents familiaux évocateurs d'une ataxie cérébelleuse génétique (la plupart du temps une symptomatologie d'allure cérébelleuse). 22 de ces 27 patients ont bénéficié d'un bilan génétique revenu positif pour 11 d'entre eux (50%).

Parmi les 111 autres patients, sans histoire familiale déclarée, 41 ont eu une analyse génétique ciblée ou non dont les résultats sont revenus positifs pour 7 d'entre eux (17%).

Tableau 5 : Proportions des examens complémentaires réalisés et leur rendement diagnostic

Examens	Patients testés (n=138)	Anomalies	Intérêt pour le diagnostic
IRM cérébrale	134	104	40
ENMG	90	25	12
Examen ophtalmologique	66	6	0
Dat-scan	35	14	12
Vitamine E	93	12	0
Vitamine B1	39	2	0
Vitamine B9	71	7	0
Vitamine B12	80	4	0
Sérologie VIH	66	0	0
Sérologie Lyme	58	1	0
Sérologie Syphilis	50	0	0
Anticorps anti-neuronaux	68	2	2
Anticorps anti-nucléaires	74	21	0
Anticorps anti-GAD	42	1	0
Anticorps anti-TG	59	6	1
Anticorps anti-TPO	61	14	1
Anticorps anti-transglutaminases	60	0	0
Anticorps anti-gliadine	28	0	0
AFP	65	3	0
LDL	51	10	0
Albumine	55	5	0
CPK	32	1	0
Rapport lactate/pyruvate	17	1	0
Dosage IgG	44	4	0
Dosage IgA	45	6	0
Dosage IgM	44	4	0
Cholestanol	36	2	0
Oxystérol plasmatique	14	0	0
Acides gras à très longues chaînes	17	0	0
Inflammation du LCR	71	16	12
Anti-neuronaux dans le LCR	37	2	2
Génétique ciblée	48	7	7
Panel de gènes	31	9	9
Génétique mitochondriale	6	1	1

AFP = Alpha foetoprotéine ; CPK = Créatine phosphokinase ; ENMG = Electroneuromyogramme ; GAD = Glutamic acid decarboxylase ; LCR = Liquide céphalo-rachidien ; LDL = Low density lipoprotein ; TG = Thyroglobuline ; TPO = Thyroperoxydase ; TSH = Thyroid-stimulating hormon

DISCUSSION

I. Principales causes d'ataxie cérébelleuse progressive et comparaisons avec les données de la littérature

Les différentes proportions des étiologies retrouvées dans notre cohorte ainsi que celles des principales études de la littérature sont détaillées dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Comparaison de la répartition des étiologies retrouvées dans notre cohorte avec celle d'Hadjavissilou et al et de Gebus et al (6,7)

	Cohorte de notre étude (n=138)	Cohorte d'Hadjavissilou et al 2017, (n =1500)	Cohorte de Gebus et al 2017, (n= 80)
Indéterminées (%)	63 (46)	425 (28)	28 (35)
AMS (%)	27 (20)	128 (9)	29 (36)
Génétiques confirmées (%)	18 (13)	329 (22)	9 (11)
Toxiques (%)	13 (9)	147 (10)	2 (3)
Ataxies liées au gluten (%)	0 (0)	302 (20)	0 (0)
Autres causes dysimmunes (%)	14 (10)	77 (5)	7 (9)

AMS = Atrophie multisystématisée

Les principales causes d'ataxie cérébelleuse progressive de l'adulte retrouvées dans notre cohorte et dans la littérature, leur description clinique ainsi que leurs modalités diagnostiques et thérapeutiques sont détaillées dans la suite de ce travail.

1. AMS

L'AMS est la cause d'ataxie cérébelleuse progressive débutant à l'âge adulte la plus fréquente de notre cohorte (avec 20%). Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans l'étude de Gebus avec 36% (7) ainsi que dans celle d'Abele (qui traite uniquement des ataxies cérébelleuses sporadiques en excluant les causes acquises secondaires) avec 29% (11).

L'AMS est une maladie dégénérative de l'adulte en rapport avec des inclusions gliales d'alpha-synucléine et une dégénérescence neuronale axonale. La prédominance de l'atteinte au niveau des voies nigrostriatales ou des voies ponto-cérébelleuses permet d'en définir deux principaux sous-types : les AMS de type C (pour cérébelleuse) ou les AMS de type P (pour parkinsonienne). Cette pathologie est sporadique, aucun facteur de risque environnemental n'a pour le moment montré de corrélation avec l'apparition de la maladie. Certaines mutations ou polymorphismes du gène SNCA (codant pour l'alpha-synucléine) ont pu l'être dans certaines cohortes (12).

L'âge de début des symptômes est variable, allant de 47 à 76 ans dans notre étude. Ils surviennent classiquement au cours de la 6e décennie (entre 33 et 78 ans) (13) avec une cinétique de progression plus rapide que pour les ataxies cérébelleuses d'origine génétique ou indéterminée, ceci pouvant expliquer la durée d'évolution plus courte au bilan retrouvée dans notre étude ainsi que dans des études antérieures (11,14), l'importance du retentissement fonctionnel motivant le patient à consulter plus rapidement.

Les éléments cliniques significativement plus fréquents chez les patients atteints d'AMS comparativement aux autres causes dans notre étude en dehors de la durée d'évolution au bilan sont la présence d'une dysautonomie et d'un syndrome parkinsonien. Leur recherche peut permettre d'en poser le diagnostic selon les critères de Gilman qui en définissent 3 groupes de probabilité (15).

Selon ces critères, l'AMS est certaine en cas de preuve anatomopathologique. Elle est définie comme probable en cas d'apparition sporadique chez l'adulte de plus de 30 ans de troubles progressifs comprenant une dysautonomie (avec des troubles vésico-sphinctériens et de l'érection chez l'homme, ou la présence d'une hypotension orthostatique) associée à un syndrome parkinsonien ne répondant pas à un traitement par L-DOPA ou un syndrome cérébelleux. La dysfonction érectile doit faire l'objet d'un interrogatoire ciblé car elle est quasiment constante chez l'homme, survenant avant le début des symptômes urinaires (16).

Enfin, l'AMS est considérée comme possible en cas d'apparition progressive chez l'adulte de plus de 30 ans d'un syndrome parkinsonien ou d'un syndrome cérébelleux associé à au moins un signe suggérant une dysautonomie et un des signes présents dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Critères additionnels d'AMS possible d'après Gilman et al (15)

Possible AMS-C ou AMS-P
Signe de Babinski avec hyperréflexie
Stridor nocturne
Possible AMS-C
Syndrome Parkinsonien
Atrophie à l'IRM du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens ou du pont
Hypométabolisme du putamen à la PET-FDG
Dénervation dopaminergique pré-synaptique striatale au Dat-scanner
Possible AMS-P
Syndrome parkinsonien d'aggravation rapide
Mauvaise réponse à la L-DOPA
Apparition d'une instabilité posturale dans les 3 ans après l'apparition des signes moteurs
Signes d'ataxie cérébelleuse
Dysphagie dans les 5 ans après l'apparition des signes moteurs
Atrophie à l'IRM du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens ou du pont
Hypométabolisme du putamen, du tronc cérébral ou du cervelet à la PET-FDG

Les examens complémentaires les plus contributifs pour en faire le diagnostic sont des examens d'imagerie morphologique ou fonctionnelle. Les arguments IRM d'AMS-C se présentent sous la forme d'une atrophie du pont et des pédoncules cérébelleux moyens associée à un hypersignal pontique en croix en séquence T2 et des hypersignaux Flair des pédoncules cérébelleux moyens. L'IRM cérébrale montre classiquement pour les AMS-P une atrophie des noyaux gris centraux associée à un hyposignal T2 de la partie postérieure du putamen et un hypersignal T2 bordant la partie latérale de ce dernier. Au moins un de ces signes était présent sur l'IRM cérébrale de 16 de nos patients atteint d'AMS (59%). L'IRM cérébrale était interprétée comme normale chez 4 d'entre eux (15%). Une étude britannique a évalué la sensibilité de l'IRM cérébrale 1.5T pour la mise en évidence d'au moins un signe caractéristique d'AMS à 87.5% avec une spécificité permettant de différencier les patients atteints d'AMS des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique ou des sujets contrôles de respectivement 93.3% et 90.6% (17). Ces résultats étaient obtenus chez des patients atteints d'AMS avec une durée d'évolution moyenne plus longue que celle des patients de notre cohorte (4.4 ans vs 2 ans). Le fait que les anomalies spécifiques d'AMS objectivées à l'IRM cérébrale soient plus fréquentes avec l'augmentation de la durée d'évolution de la maladie a été démontrée dans des études antérieures (18). Cet examen doit

en conséquence être répété au cours du suivi du patient en cas de négativité initiale, afin de ne pas méconnaître l'apparition de ces signes qui pourrait conduire au diagnostic.

Le Dat-scanner est un examen rentable pour le diagnostic d'AMS. Dans notre cohorte 6 patients sur 10 atteints d'AMS, chez qui un Dat-scanner a été réalisé en l'absence de syndrome parkinsonien présentaient des signes de dénervation dopaminergique. Dans une étude rétrospective de 128 patients atteints d'AMS, le diagnostic d'AMS possible a pu être posé grâce à cet examen chez 43% des patients (6/14) ne remplissant pas encore les critères d'AMS possible ou probable (19).

Le TEP-scanner peut participer au diagnostic par la mise évidence d'un hypométabolisme putaminal, du tronc cérébral ou du cervelet. Le dosage des neurofilaments pourrait également orienter vers un syndrome parkinsonien atypique dont une AMS en cas d'augmentation par rapport à une maladie de Parkinson idiopathique (20).

Il n'en existe à ce jour pas de traitement curatif. La durée moyenne d'évolution à la mort est comprise entre 6.1 et 9.8 ans, pouvant aller jusqu'à 24 ans (13,21).

La fréquence de cette pathologie dégénérative au sein des causes d'ataxie cérébelleuse progressive de l'adulte impose la recherche rigoureuse de ses critères diagnostics chez tout patient de plus de 30 ans, particulièrement en cas d'évolution rapide.

2. Causes héréditaires

Les ataxies cérébelleuses génétiques représentent 13% (18 patients) de nos patients soit la deuxième cause la plus fréquente de notre cohorte. Cette proportion est moindre que celle retrouvée dans l'étude d'Hadjavissilou où une cause génétique était retrouvée dans 22% des cas. Ceci est probablement en partie explicable par l'absence de bilan génétique systématique pour les patients de notre cohorte qui n'avaient pas d'élément clinique ou paraclinique orientant vers une cause héréditaire. La comparaison de la répartition des causes génétiques retrouvées dans notre étude par rapport à celles de la littérature est limitée, chacune des causes génétiques que nous avons identifiées concernant au maximum 2 patients, idem dans la cohorte de Gebus (7). Les principales causes génétiques retrouvées par argument de fréquence dans la cohorte d'Hadjavissilou, dont les effectifs étaient plus nombreux, étaient la maladie de Friedreich (22.3%), la SCA 6 (13.5%), l'ataxie épisodique de type 2 (12.8%), les mitochondriopathies (10.1%) et les mutations du gène SPG7 (9.8%) (6).

L'histoire familiale (neurologique et/ou extra-neurologique) permet souvent d'en orienter le diagnostic et le mécanisme de transmission. Il a été identifié une anomalie génétique causale chez 41% de nos patients avec des antécédents familiaux évocateurs d'ataxie cérébelleuse génétique. Si sa présence à l'interrogatoire doit faire rechercher une cause génétique, l'absence d'histoire familiale ne permet pas de l'éliminer. Ainsi, la fréquence des ataxies cérébelleuses génétiques parmi celles étiquetées sporadiques est non négligeable : elles représentent 6% de nos patients sans histoire familiale, 13% de la cohorte d'Hadjavissilou et 11% de celle de Gebus. Une étude allemande confirme cette tendance avec la mise en évidence chez 18.7% des patients suivi pour une ataxie cérébelleuse sporadique (d'une cohorte en contenant 123) d'une SCA par expansions de triplets (10.6%) ou d'une maladie de Friedreich (8.1%) (22).

Dans notre cohorte, l'âge de début des ataxies cérébelleuses génétiques était plus précoce que celui des patients atteints d'une AMS (en moyenne 45 ans vs 63 ans) avec une cinétique de progression des symptômes plus lente, attestée par le délai moyen d'évolution au bilan de 9.5 ans dans notre étude (contre 2 ans pour les AMS).

Dans plus de la moitié des cas, l'électroneuromyogramme de ces patients a révélé une neuropathie, en faisant un examen intéressant pour leur recherche. L'absence de différence significative sur les données de l'imagerie n'était pas attendue entre le groupe des patients atteints d'AMS et celui de ceux atteints d'affections génétiques. Ce résultat peut s'expliquer par le manque de spécificité des anomalies IRM recueillies.

Les principales causes d'ataxie cérébelleuse progressive d'origine génétique dont la symptomatologie peut débuter à l'âge adulte retrouvées dans notre cohorte et dans la littérature seront développées dans la suite de ce travail. Les pathologies qui y sont décrites sont les plus fréquentes mais également celles présentant des caractéristiques cliniques, biologiques ou d'imagerie caractéristiques qui peuvent permettre au clinicien d'en orienter le diagnostic. Nous décrirons également les affections génétiques ayant des implications thérapeutiques spécifiques pour le patient.

a. Maladie de Friedreich

La maladie de Friedreich, retrouvée chez deux de nos patients, est l'ataxie cérébelleuse héréditaire la plus fréquente avec une prévalence française estimée à 4.2 / 100 000. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive en lien dans la quasi-totalité des cas avec une expansion de triplets GAA au sein du gène codant pour la frataxine. Cette protéine est principalement localisée dans la matrice mitochondriale et son déficit engendre une accumulation pathologique de fer au sein des mitochondries et l'altération des complexes fer-soufre. La taille de l'expansion de triplets GAA est corrélée avec l'âge de début précoce et la perte des capacités de déambulation. La symptomatologie, dont les principales caractéristiques cliniques neurologiques et extra-neurologiques sont répertoriées dans le **tableau 8**, débute habituellement au cours de l'enfance ou de l'adolescence avec un âge de début moyen de 15.5 +/- 8 ans, dont l'étendue va de 2 à 78 ans (23,24).

Les deux patients de notre étude ayant une maladie de Friedreich ont débuté leur symptomatologie ataxiante à respectivement 53 et 59 ans. Cette révélation tardive (après 20 ans) ou très tardive (après 40 ans) est retrouvée dans 17% des cas dans la littérature (25) et présente quelques différences cliniques comparativement aux formes de début classique notamment une évolution plus lente de la symptomatologie et la fréquence moindre de

certaines paramètres cliniques (signe de Babinski, aréflexie, dysarthrie, déficit moteur des membres inférieurs) (24).

Les examens complémentaires les plus contributifs pour en orienter le diagnostic sont l'électroneuromyogramme révélant une neuropathie axonale à prédominance sensitive quasi-constante (retrouvée chez nos deux patients) et l'IRM cérébrale retrouvant une atrophie caractéristique de la moelle cervicale correspondant à la dégénérescence des cordons postérieurs médullaires.

Tableau 8 : Principales caractéristiques cliniques de la maladie de Friedreich

Principaux signes neurologiques de maladie de Friedreich
Marche ataxique
Ataxie cinétique des membres
Dysarthrie
Abolition des réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs
Troubles de la sensibilité vibratoire
Déficit moteur des membres inférieurs
Signe de Babinski
Principaux signes extra-neurologiques de maladie de Friedreich
Myocardiopathie hypertrophique
Diabète
Scoliose

La fréquence de la maladie de Friedreich et les atypies cliniques des formes tardives en font une pathologie à rechercher systématiquement en cas de négativité du bilan des causes acquises d'ataxie cérébelleuse y compris en l'absence d'histoire familiale.

b. Principales ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes.

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD) représentent 39% des causes génétiques de notre cohorte. Elles débutent en moyenne plus tardivement que les ataxies autosomiques récessives autour de la troisième ou quatrième décennie (38.5 ans dans notre cohorte) et s'associent généralement à d'autres troubles neurologiques tels qu'une neuropathie périphérique, un syndrome pyramidal, un déficit sensitivo-moteur segmentaire ou des mouvements anormaux.

Les ACAD sont généralement dénommées par l'acronyme SCA (spinocerebellar ataxia) suivi d'un chiffre ou d'un nombre attribué dans l'ordre chronologique de la découverte du locus ou du gène en cause. Une trentaine d'anomalies génétiques en étant responsable a été identifiée à ce jour (26). Leur prévalence est estimée à 2.7/100 000 habitants (27). Les plus fréquentes d'entre elles sont en rapport avec des expansions pathologiques de triplets CAG (de glutamine) au sein d'exons dont les proportions en France sont les suivantes : SCA 3 (20%), SCA 2 (10%), SCA 1 (8%), SCA 7 (6%), SCA 6 (2%) et SCA 17 (<1%). 4 patients en étaient atteints dans notre cohorte. L'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne, est une pathologie génétique de même mécanisme pouvant se manifester à l'âge adulte par une ataxie cérébelleuse, elle reste exceptionnellement retrouvée en dehors du Japon. Les caractéristiques de chacune de ces formes sont répertoriées dans le **tableau 9**. La taille de l'expansion est souvent corrélée avec le début précoce de la symptomatologie ainsi que la richesse du tableau clinique. L'instabilité de ces anomalies génétiques et la tendance à la majoration de l'expansion de triplets au fil des générations traduisent le phénomène d'anticipation caractérisé par l'apparition de plus en plus précoce de la symptomatologie au sein d'une même famille.

Les autres causes d'ACAD, plus rares, sont en rapport avec des mutations par expansion dans des régions non codantes ou des mutations ponctuelles et ne seront pas spécifiquement décrites du fait de leur nombre conséquent. 2 de nos patients en étaient atteints (1 avec le diagnostic de SCA 28 et 1 avec le diagnostic de SCA 36), toutes deux ayant été diagnostiquées à la suite de l'analyse d'un panel de gènes d'ACAD, dont la réalisation a été motivée du fait de leurs antécédents familiaux et d'un âge de début précoce (de 23 et 30 ans)

Tableau 9 : Principales caractéristiques des ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes par expansion de polyglutamine. Adapté de Schöls et al (28).

	Locus	Gène	Age moyen au début (étendue)	Principaux signes cliniques en dehors de l'ataxie cérébelleuse
SCA 3	14q24.3-q31	ATXN1	36 (5-70)	Diplopie, signes pyramidaux, PNP, signes parkinsoniens, dystonie
SCA 2	12q24	ATXN2	32 (1-65)	Ralentissement des saccades, PNP, démence
SCA 1	6p23	ATXN1	37 (4-74)	Signes pyramidaux, troubles de déglutition et respiratoires précoces
SCA 7	3p21.1-p12	ATXN7	35 (0-70)	Baisse d'acuité visuelle avec rétinite pigmentaire, signes pyramidaux
SCA 6	19p13	CACNA1A	52 (30-71)	Relativement pure
SCA 17	6q27	TBP	33 (6-48)	Démence, dystonie, chorée, troubles psychotiques, signes pyramidaux
DRPLA	12p13.31	ATN1	30 (0-62)	Démence, myoclonies, épilepsie, choréoathétose, troubles psychotiques

DRPLA = dentato-rubro-pallido-luysian atrophy ; SCA = spinocerebellar ataxia ; PNP = polyneuropathie

Des traitements ciblés à base d'oligonucléotides antisens sont à l'étude et semblent être prometteurs (29,30). Le riluzole, de par son action sur les canaux potassiques calcium dépendant dont l'activation a montré un bénéfice sur des modèles murins de SCA 2 (31), pourrait également en être une perspective thérapeutique (32).

c. Causes curables d'ataxies cérébelleuses génétiques.

La maladie de Niemann-Pick de type C, dont le diagnostic a été posé chez un de nos patients fait partie des causes génétiques d'ataxie cérébelleuse pouvant débuter à l'âge adulte et chez qui l'on peut proposer l'introduction d'un traitement spécifique en vue d'en ralentir l'évolution et parfois même d'en améliorer les symptômes.

L'orientation vers une de ces pathologies est permise par un examen clinique rigoureux et par la réalisation d'examens complémentaires accessibles en routine avant d'en réaliser la confirmation génétique.

Malgré leur faible prévalence (un seul patient atteint d'une de ces pathologies dans notre cohorte) et le faible rendement des examens complémentaires pouvant en orienter le diagnostic (aucun test biologique spécifique de l'une d'entre elle revenu positif dans notre

étude), l'impact thérapeutique justifie leur recherche en cas de négativité du bilan des causes acquises d'ataxie cérébelleuse.

L'ensemble des causes d'ataxie cérébelleuse d'origine génétique pour lesquelles un traitement spécifique existe sont détaillées dans le **tableau 10**.

Tableau 10 : Caractéristiques des principales causes curables génétiques d'ataxie cérébelleuse progressive

	AVED	Abêtalipoprotéïnémie	Maladie de Refsum	XCT	NPC
Locus	8q13	4q23	10p13 (90%), 6q21-q22.2 (10%)	2q33	18q11.2 (95%), 14q24.3 (5%)
Gène	α -TTP	MTTP	PHYH (90%), PEX7 (10%)	CYP27A1	NPC1 (95%), NPC2 (5%)
Prévalence	1-9 / 1 000 000	< 1 / 1 000 000	1-9 / 1 000 000	Inconnue	1-9 / 100 000
Age de début des symptômes	Adolescence, allant de 2 à 52 ans	Petite enfance	De l'enfance à plus de 50 ans	Petite enfance, les signes neurologiques débutent souvent entre 20 et 30 ans	Enfance jusqu'à 45 ans
Principaux signes neurologiques en dehors de l'ataxie	Neuropathie périphérique, dysarthrie, signe de Babinski, dystonie	Neuropathie périphérique, ophtalmoplégie, paralysie spastique	Surdité neurosensorielle, neuropathie périphérique, anosmie, anomalies des paires crâniennes	Paraplégie spastique, troubles cognitifs et du comportement	Dystonie, dysarthrie, démence progressive, paralysie supra-nucléaire, cataplexie, troubles psychiatriques
Principaux signes extra-neurologiques	Myocardiopathie, diabète	Diarrhées, stéatorrhées, hépatomégalie stéatosique, rétinite pigmentaire	Rétinite pigmentaire, cataracte, cardiomyopathie	Xanthomes tendineux, athéromatose et cataracte précoces, diarrhées, ostéoporose	Hépatosplénomégalie, insuffisance respiratoire
Examens biologiques sanguin orientant	Vitamine E effondrée	Vitamines A, D, E, K et LDL-c effondrées, acanthocytose	Élévation de l'acide phytanique	Élévation du cholestanol	Élévation des oxystérols plasmatiques
Autres examens paracliniques orientant	ENMG : neuropathie axonale à dominance sensitive	ENMG : neuropathie axonale à dominance sensitive	ENMG : neuropathie axono-démyélinisante	IRMc : xanthomes cérébraux ; Dosages urinaires : modification du profil des acides aminés	Echographie abdominale : splénomégalie avec ou sans hépatomégalie
Traitement	Supplémentation en vitamine E	Régime pauvre en graisse et supplémentation en AGE et vitamines liposolubles.	Régime pauvre en acide phytanique (éviction des produits laitiers, viandes de ruminants, poissons).	Administration d'acide chénodésoxycholique	Introduction de Miglustat

AGE = Acides gras essentiels ; AVED = Ataxie with vitamin E deficiency ; ENMG = Electroneuromyogramme ; LDL = Low density lipoprotein ; NPC = Maladie de Niemann-Pic de type C ; XCT = Xanthomatose cérébro-tendineuse

d. Causes génétiques pouvant être orientées par la clinique et l'IRM cérébrale

Mutation du gène SPG7

Les mutations du gène SPG7, principalement connues comme étant pourvoyeuses de paraplégies spastiques familiales sont également impliquées dans le développement d'ataxies cérébelleuses de révélation tardive sur un mode de transmission autosomique récessif.

Ce diagnostic a été posé pour l'une des patientes de notre cohorte, dont la présence d'antécédents familiaux et la négativité du bilan initial avait conduit à l'analyse moléculaire d'un panel de gènes revenu positive pour cette mutation. Cette patiente n'avait pas de syndrome pyramidal lors de son examen clinique initial.

La recherche systématique de cette mutation dans une cohorte de 70 patients présentant une symptomatologie cérébelleuse d'aggravation progressive dont le bilan étiologique n'avait pas été contributif (avec la recherche des causes acquises ainsi que des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 10, 12, de la DRPLA et de la maladie de Freidreich) est revenue positive dans 18.6% des cas (57% de ces patients n'avaient pas d'histoire familiale). L'âge moyen au début des symptômes était de 36.3 ans. 65% de ces patients ne présentaient initialement pas de signes pyramidaux mais tous en ont développé au cours de leur suivi (33).

Au vu de sa fréquence, la mise en évidence d'un syndrome pyramidal à l'examen clinique initial ou au cours du suivi d'un patient atteint d'ataxie cérébelleuse doit faire considérer la possibilité d'une mutation de ce gène et conduire à son analyse.

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS)

Le CANVAS est un syndrome clinique débutant classiquement entre 50 et 60 ans diagnostiqué chez deux de nos patients. Il a récemment été relié à une expansion bi-allélique de quintuplet AAGGG au sein du gène RFC1 (34) et se présente alors sous la forme d'une neuropathie périphérique sensitive constante associée de manière variable à un syndrome

cérébelleux (80%), une vestibulopathie (54%), et une toux chronique (37%) pouvant précéder de plusieurs années l'apparition des troubles neurologiques.

La recherche de cette anomalie génétique parmi 100 patients atteints d'ataxie cérébelleuse d'apparition tardive et dont le bilan étiologique s'était avéré négatif (le bilan des causes acquises ainsi que la recherche de FXTAS, de maladie de Friedreich, des SCA 1, 2, 3, 4, 6, 7, 17 et de la DRPLA) s'est révélée positive dans 15% des cas (35). 14 de ces 15 patients présentaient une symptomatologie de CANVAS (1 seul présentait une ataxie cérébelleuse isolée), en faisant des éléments d'interrogatoire et d'examen clinique à rechercher systématiquement de même que la présence d'une neuropathie à l'ENMG.

Fragile X tremor ataxia syndrome (FXTAS)

Le FXTAS est une pathologie neurodégénérative dont la recherche a été orientée pour un de nos patients du fait de la découverte d'anomalies spécifiques retrouvées à l'IRM cérébrale. Ce syndrome est en rapport avec une prémutation avec répétition de triplets CGG (entre 55 et 200) du gène FMR1 situé sur le chromosome X (une répétition de plus de 200 triplets engendrant une maladie de l'X fragile). Son mode de transmission en fait une pathologie essentiellement masculine. Contrairement au X fragile dont les symptômes débutent dans l'enfance, la symptomatologie de FXTAS débute en moyenne autour de 60 ans (61 ans pour notre patient) par des troubles neurologiques dominés par un tremblement d'action et une ataxie cérébelleuse auxquels s'associent fréquemment une neuropathie axonale, un syndrome dysexécutif et un syndrome parkinsonien. L'IRM cérébrale révèle classiquement des hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens et de manière moins spécifique de la substance blanche périventriculaire, du splénium du corps calleux ou du tronc cérébral.

Mitochondriopathies

Les mutations de l'ADN mitochondrial sont responsables de tableaux cliniques très variés pouvant se déclarer à tout âge, partageant le fait d'être en lien avec un déficit de la phosphorylation oxydative au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale. La fonction

mitochondriale étant ubiquitaire, ces troubles métaboliques ont un retentissement multi-systémique, plus important au sein des structures les plus consommatrices en ATP.

La recherche de mitochondriopathie chez une de nos patientes a permis de révéler une mutation de POLG. Elle a été réalisée sur la base de ses antécédents familiaux (décès d'un frère dans la période néo-natale, d'une sœur à 5 ans et d'un retard cognitif chez un frère), d'arguments cliniques (ophtalmoplégie avec ptosis bilatéral, surdité de perception bilatérale, diabète de type II), biologique (augmentation de la lactatorachie) et radiologiques (hypersignaux Flair infratentoriels bilatéraux et symétriques à l'IRM cérébrale).

Les principales présentations cliniques retrouvées dans la littérature chez l'adulte des mitochondriopathies concernent le système nerveux (myoclonies, épilepsie, ataxie cérébelleuse, épisodes stroke-like, céphalées, neuropathie périphérique), le muscle (myalgies, faiblesses musculaires proximales, intolérance à l'effort), le cœur (myocardiopathie ou troubles de conduction), le système endocrinien (diabète, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, hyperaldostéronisme), l'œil (ophtalmoplégie, ptosis, diplopie, rétinopathie), ou l'oreille (surdité neurosensorielle).

Ces modifications des équilibres d'oxydo-réduction favorisent la transformation du pyruvate en lactate dont le rapport peut être évalué sur un prélèvement sanguin.

Une ataxie cérébelleuse associée à d'autres signes d'atteintes neuro-musculaires et non neuro-musculaires (impliquant à priori des organes sans relation) d'évolution rapidement progressive peut permettre d'en orienter le diagnostic.

e. Autres causes génétiques pouvant se déclarer à l'âge adulte

Certaines autres causes génétiques d'ataxie cérébelleuse autosomiques récessives pouvant débiter à l'âge adulte et dont le diagnostic peut être orienté par la biologie sanguine sont répertoriées dans le **tableau 11**. Ces pathologies sont rares. Aucun patient de notre cohorte en était atteint. Le rendement diagnostique du bilan biologique correspondant était donc faible et

corrobores ceux de la littérature (7). Mais, en cas de positivité, il permet d'orienter l'analyse génétique.

Tableau 11 : Autres causes génétiques d'ataxie cérébelleuse pouvant débuter à l'âge adulte avec éléments d'orientation.

	Locus	Gène	Présentation clinique	Imagerie	Biologie sanguine
Acéroléoplasminémie	3q23-q24	CP	Mouvements anormaux, syndrome parkinsonien, troubles cognitifs, rétinopathie, diabète	Hyposignaux T1 et T2 des noyaux gris centraux et profonds cérébelleux	Diminution de la céruléoplasmine
Ataxie-télangiectasie	11q22.3	ATM	Troubles oculomoteurs, télangiectasies conjonctivales, déficit immunitaire	Atrophie cérébelleuse	Augmentation de l' α -foetoprotéine
Apraxie oculo-motrice de type 1	9p13.3	APTX	Apraxie oculomotrice, neuropathie axonale motrice, chorée, dystonie	Atrophie cérébelleuse	Hypoalbuminémie, hypercholestérolémie
Apraxie oculo-motrice de type 2	9q34	SETX	Apraxie oculo-motrice, polyneuropathie sensitivo-motrice axonale, syndrome pyramidal, chorée, dystonie	Atrophie cérébelleuse	Augmentation de l' α -foetoprotéine
Maladie de Tays-Sachs tardive	15q23	HEXA	Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice, spasticité, troubles psychiatriques, macula rouge cerise	Atrophie cérébelleuse	Diminution de la bêta-hexosaminidase A

3. Causes acquises secondaires

Dans notre cohorte, le groupe des patients ayant une cause acquise secondaires d'ataxie cérébelleuse était très hétérogène. Il regroupait des pathologies de mécanismes variés.

a. Toxico-carentielles

L'intoxication éthylique chronique est une cause fréquente d'ataxie cérébelleuse progressive de l'adulte. Elle représente dans notre étude la première cause acquise secondaire, retrouvée chez 13 (9%) de nos patients avec une nette prédominance masculine (76%) et un âge de début de 49.8 ans. Ces données sont concordantes avec celles de la littérature où elle est identifiée chez jusqu'à 27% de consommateurs chroniques d'alcool (36).

Ses mécanismes physiopathologiques sont encore débattus et il n'en existe pas de critères diagnostics définis. L'atteinte cérébelleuse serait multifactorielle, en lien avec les effets directs toxiques de l'alcool sur les cellules cérébelleuses (principalement les cellules de Purkinje) mais aussi avec la carence en vitamine B1 en lien avec la malnutrition fréquemment retrouvée dans cette population. L'atteinte préférentielle de la partie vermienne supérieure et de la partie adjacente des hémisphères cérébelleux, (retrouvée à l'IRM cérébrale chez 75% de nos patients en étant atteint), explique la symptomatologie prédominante sur la marche et les troubles de coordination des membres inférieurs (36).

Plus d'une cinquantaine de traitements ont été identifiés comme pouvant être responsables d'ataxie cérébelleuse. La plupart du temps, la symptomatologie débute et s'aggrave de manière progressive dans les jours ou semaines suivant l'introduction ou l'augmentation de posologie de la molécule en cause selon un schéma dose dépendant. Les principales causes iatrogènes d'ataxie cérébelleuse décrites dans la littérature sont en lien avec la prise de phénytoïne, de lithium, de Cytarabine, ou de 5-FU. Des cas plus rares liés à l'amiodarone (37) (dont la prise au long cours concomitante avec la consommation alcoolique a pu favoriser le développement des troubles cérébelleux chez un de nos patients) ou la prise de statines (38) ont été rapportés. L'arrêt immédiat du traitement incriminé permet de limiter les conséquences de cette toxicité sur le cervelet, parfois irréversibles.

L'exposition à certains toxiques industriels ou environnementaux est associée avec l'apparition d'une symptomatologie cérébelleuse et est donc à rechercher à l'interrogatoire. Parmi ceux-ci on compte le mercure (après la consommation prolongée d'aliments contaminés comme les produits de la mer) (39), le toluène (dans le cadre d'une exposition volontaire ou professionnelle à des solvants) (40) ou encore le plomb, le bromure et le thallium. Aucun des patients de notre cohorte n'a déclaré y avoir été exposé.

Les carences en vitamine E et vitamine B1 sont les principales carences vitaminiques pouvant occasionner une symptomatologie cérébelleuse. Leurs dosages ont été respectivement réalisés chez 67% et 28 % de nos patients. Aucune carence n'a été diagnostiquée.

La carence en vitamine E d'origine acquise, est la plupart du temps en rapport avec une malabsorption d'origine gastro-intestinale, pancréatique ou hépatique et est donc à évoquer en cas de symptomatologie digestive. Elle engendre une symptomatologie cérébelleuse statique et cinétique ainsi qu'une diminution ou une absence de réflexes ostéotendineux.

La carence en vitamine B1, souvent en rapport avec une dénutrition peut être responsable de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke dont la symptomatologie, bruyante, associe une ataxie cérébelleuse avec des troubles oculomoteurs et confusionnels. Elle est également responsable de dégénérescence cérébelleuse : l'association entre une concentration sanguine abaissée de vitamine B1 et la diminution de la trophicité cérébelleuse indépendamment de la consommation d'alcool a été démontrée (41). Son dosage a été réalisé chez 4 de nos 13 patients ayant une ataxie cérébelleuse d'origine alcoolique et était dans la norme.

Le diagnostic des ataxies cérébelleuses carencielles est confirmé par le dosage sanguin de ces vitamines et leur traitement se base sur une supplémentation orale ou parentérale.

b. Dysimmunes

Une origine dysimmunitaire responsable de leur ataxie a été diagnostiquée chez 14 patients de notre cohorte (soit 10%). Ces résultats sont en accord avec ceux de Gebus (7). Leur proportion est cependant nettement moindre que celle retrouvée dans l'étude d'Hadjavissilou où une pathologie dysimmune était identifiée chez 25% de leur cohorte dont 80% d'entre eux

en lien avec un diagnostic d'ataxie liée au gluten (soit 300 patients). Aucun diagnostic de cette dernière n'a été posé dans notre étude ou celle de Gebus.

Pathologies inflammatoires

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) d'origine dysimmune. Elle constitue la seconde cause la plus fréquente d'ataxie cérébelleuse acquise de notre cohorte avec 9 patients (7%), cette proportion est supérieure à celle retrouvée dans la cohorte de Gebus où elle ne représentait que 3% (7).

La moyenne d'âge des patients développant une SEP de forme primaire progressive est d'environ 40 ans. Elle est plus élevée que celle des formes récurrentes-rémittentes où elle est évaluée entre 20 et 40 ans (52 ans dans notre cohorte). La symptomatologie cérébelleuse, présente initialement chez un tiers des patients (42), est un facteur de mauvais pronostic fonctionnel (43). Elle est souvent en association avec d'autres symptômes (déficit sensitivo-moteur, signes d'irritation pyramidale, troubles vésico-sphinctériens. A l'examen clinique initial de nos 9 patients atteints de sclérose en plaques, les deux tiers avaient un syndrome pyramidal et 56% un déficit sensitivo-moteur segmentaire.

Son diagnostic se base sur les critères de dissémination spatiale et temporelle de McDonald 2017 parmi lesquels les IRM cérébrale et médullaire révélant des hypersignaux Flair de substance blanche dans différentes localisations caractéristiques du SNC, dont la fosse postérieure, occupent une place importante. La présence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines fait également partie de ces critères.

Ces examens se sont avérés déterminants pour en faire le diagnostic dans notre étude. En effet, chacun de ces 9 patients présentait une IRM cérébrale et une analyse du LCR caractéristiques de cette pathologie.

D'autres pathologies inflammatoires systémiques, peuvent se manifester par une ataxie cérébelleuse progressive parmi lesquelles le lupus systémique (44) ou la maladie de Gougerot-Sjögren (45). La symptomatologie cérébelleuse n'en est que rarement révélatrice. Ces pathologies peuvent être dépistées par un prélèvement sanguin à la recherche d'anticorps

anti-nucléaires et d'anticorps anti-antigènes solubles. 54% des patients de notre cohorte ont eu un dosage des anticorps antinucléaires. Ils étaient positifs chez 28% de ces patients sans argument suffisant pour retenir le diagnostic de l'une de ces pathologies. Ceci étant dû à un probable manque de spécificité.

Syndromes paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques constituent un ensemble de signes cliniques, biologiques ou d'imagerie en rapport avec une néoplasie indépendamment d'une localisation métastatique, d'une cause iatrogène ou infectieuse, dont la prévalence est estimée à 1/10 000 patients atteints de cancer (46).

Pour 4 de nos patients, ce diagnostic a été retenu devant un antécédent de cancer actif et la découverte d'anticorps spécifiques chez 2 d'entre eux : des anticorps anti-YO associés à un cancer du sein pour la première, et des anticorps anti-amphiphysine associés à un carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules pour le second.

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques évoluent rapidement (délai moyen d'évolution au bilan de 4.25 mois dans notre cohorte) ce qui impose leur recherche en cas de progression rapide. Les atteintes cérébelleuses en sont la principale manifestation, retrouvée dans 24% des cas dans la littérature (47).

Les principaux cancers en cause sont les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, les cancers gynécologiques (sein, utérus, ovaire) et les lymphomes de Hodgkin (48). L'imagerie est souvent sans particularité à la phase initiale, mais peut révéler des troubles de la trophicité cérébelleuse plus tardivement au cours de l'évolution.

La ponction lombaire a permis de retrouver des signes d'inflammation du LCR pour 3 patients sur 4 (pléïocytose, hyperprotéïnorachie, synthèse intrathécale d'immunoglobulines).

Le dosage des anticorps à cible neuronale intracellulaire a permis de confirmer le diagnostic chez l'une de nos patientes dont le LCR n'était pas inflammatoire.

Les principaux anticorps en cause et les cancers leur étant associés sont répertoriés dans le **tableau 12**.

Tableau 12 : Fréquences et cancers associés aux anticorps responsables de syndromes cérébelleux paranéoplasiques. D'après Mitoma et al (49)

Anticorps	Fréquence, %	Cancers associés
Anti-Yo	53	Sein, utérus, ovaire
Anti-Hu	15	CBPC
Anti-Tr	5	Lymphome de Hodgkin
Anti-CV2	4	CBPC, thymome
Anti-Ri	2	Sein
Anti VGCC	2	CBPC
Séronégatifs	18	Poumon, génito-urinaire, sein, lymphome

CBPC= Cancer broncho-pulmonaire à petites cellules

Le pronostic fonctionnel de ces patients est médiocre du fait de la perte neuronale. La prise en charge efficace du cancer en cause peut permettre la stabilisation des symptômes. Les immunothérapies telles que les immunoglobulines intraveineuses ou les corticoïdes apportent rarement un bénéfice comparativement aux autres causes auto-immunes d'ataxies cérébelleuses (50).

Autres causes dysimmunes d'ataxie cérébelleuse

Ataxie liée au gluten

L'ataxie cérébelleuse liée au gluten est définie par la présence de troubles cérébelleux associée à la présence d'IgG ou d'IgA anti-gliadine sérique et à un typage HLA compatible avec une maladie cœliaque (HLA DQ2 ou HLA DR4 DQ8) en l'absence d'autre cause retrouvée. Il s'agit de la principale atteinte neurologique en lien avec la sensibilité au gluten (51).

La symptomatologie cérébelleuse débute classiquement au cours de la 6^{ème} décennie avec un sex-ratio de 3 hommes pour une femme. Les symptômes gastro-intestinaux sont présents chez 42% des patients avec une biopsie duodénale compatible avec une maladie cœliaque pour 46% d'entre eux. L'ENMG est pathologique chez deux tiers des patients révélant principalement une neuropathie axonale ou une mononeuropathie multiple. L'IRM cérébrale est aspécifique pouvant objectiver des troubles de la trophicité cérébelleuse. Les anticorps anti-transglutaminases et endomysium sont utiles pour le dépistage de la maladie cœliaque mais moins sensibles que les anticorps anti-gliadine dans le cadre d'atteintes extra-digestives

(52). L'association des anticorps anti-gliadine avec des troubles cérébelleux a été rapportée même en l'absence de signes digestifs (53).

Aucun diagnostic d'ataxie en rapport avec une sensibilité au gluten n'a été posé dans notre cohorte tandis qu'elle représente 25% des causes sporadiques et 20.1% des patients de la cohorte d'Hadjiyissilou (6). Nos résultats sont concordants avec ceux de Gebus et al (7). Cette différence de proportion vis-à-vis des autres études traitant du sujet est expliquée dans leur étude comme pouvant être en rapport avec la meilleure accessibilité des tests biologiques adéquats dans leur centre par rapport au reste du Royaume-Uni. Seulement 28 de nos 138 patients ont bénéficié d'un prélèvement à la recherche d'anticorps anti-gliadine. Aucun d'entre eux n'est revenu positif.

La spécificité des anticorps anti-gliadine dans les atteintes cérébelleuses est incertaine et la physiopathologie de cette affection n'est pas clairement élucidée.

Deux principales hypothèses sont exposées dans la littérature et tentent de l'expliquer : la première par un mécanisme direct de mimétisme moléculaire entre des épitopes de la gliadine et les cellules de Purkinje (54) ; la seconde de manière indirecte dans les suites d'un épiphénomène inflammatoire ou d'un processus dégénératif majorant l'expression de certains épitopes cérébelleux qui pourraient être reconnus au cours d'une exacerbation immunitaire à médiation humorale détectée lors du dosage des anticorps anti gliadine (55). Le concept même d'ataxie liée au gluten reste néanmoins débattu, plusieurs études n'ont pas montré de différence significative de la prévalence des anticorps anti-gliadine entre des groupes d'ataxies cérébelleuses idiopathiques et des groupes d'ataxies cérébelleuses avec une cause génétique identifiée (11,55). De plus la prévalence des patients ayant une maladie cœliaque présentant au cours de leur suivi une ataxie cérébelleuse paraît très faible, retrouvée chez seulement 2 patients sur 308 dans une cohorte marocaine (56). La présence d'anticorps sériques anti-gliadine pourrait donc plutôt être considérée comme un marqueur d'auto-immunité rentrant dans les critères diagnostiques d'ataxie cérébelleuse auto-immune primaire.

Encéphalopathie associée à une thyroïdite auto-immune répondant aux corticostéroïdes (SREAT)

La SREAT, également appelée encéphalopathie d'Hashimoto, est une pathologie neuropsychiatrique rare, associée à la présence d'autoanticorps sériques anti-thyroïde (anti thyroperoxydase et/ou anti thyroglobuline. Aucun diagnostic de cette entité n'a été réalisé au sein de notre cohorte malgré la positivité pour 14 patients des anticorps anti TPO et pour 6 patients des anticorps anti TG, du fait de leur faible taux et d'une clinique non évocatrice. La SREAT se présente classiquement par une encéphalopathie avec des troubles confusionnels, du comportement et de la vigilance pouvant s'associer à divers symptômes neurologiques tels que des mouvements anormaux, des crises épileptiques, ou des troubles phasiques (57). Elle peut parfois se présenter sous forme d'une ataxie cérébelleuse pure (58). La SREAT reste néanmoins une entité controversée du fait de l'absence de preuve d'une pathogénicité directe des anticorps anti-thyroïde sur le tissu cérébral et de corrélation entre leur taux et la clinique. L'introduction d'un traitement par immunothérapie ou corticothérapie permet une amélioration au moins partielle dans la quasi-totalité des cas, parfois jusqu'à 10 ans après le début des symptômes (59).

Ataxie liée aux anticorps anti-GAD

La glutamic acid decarboxylase (GAD) est une enzyme chargée de décarboxyler le glutamate en GABA (gamma amino-butyric acid), le principal neurotransmetteur inhibiteur. Les anticorps anti GAD (pour glutamic acid decarboxylase) sont impliqués dans différentes pathologies neurologiques incluant le stiff-person syndrome, l'encéphalite limbique ou l'ataxie cérébelleuse. Les ataxies cérébelleuses en lien avec ces anticorps surviennent très majoritairement chez la femme (82-94%) avec un âge au diagnostic de 58-59 ans (60,61). Comme dans les autres causes dysimmunes, l'atteinte vermienne est prédominante et l'IRM cérébrale peut ainsi en révéler des troubles de trophicité. Le diagnostic est confirmé par la présence d'anticorps anti GAD dans le sérum et/ou le LCR en l'absence d'autre cause.

Le dosage sanguin des anticorps anti-GAD est revenu positif pour une de nos patientes. Cependant sa corrélation avec la symptomatologie cérébelleuse n'a pas été retenue devant la négativité de ces anticorps dans le LCR chez une patiente ayant reçu un traitement par immunoglobulines sous-cutanées dans les semaines précédant le prélèvement, celles-ci ayant pu occasionner un faux-positif.

En cas d'association avérée entre les anticorps anti-GAD et l'ataxie cérébelleuse, l'administration d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur permet une amélioration clinique pour un tiers des patients (61).

Ataxie cérébelleuse auto-immune primaire

L'ataxie cérébelleuse auto-immune primaire (PACA) est une entité de description récente regroupant les ataxies cérébelleuses suspectes d'être d'origine dysimmune en l'absence d'identification d'anticorps avec une pathogénicité directe prouvée sur le tissu cérébelleux. Sa prévalence en est de fait inconnue.

Cette étiologie a pu être diagnostiquée chez une de nos patientes devant une symptomatologie cérébelleuse subaiguë associée à des antécédents familiaux au premier et au second degré de pathologie dysimmune, une IRM normale et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline fortement positifs.

Elle se présente sous la forme d'une ataxie cérébelleuse de début aigu ou subaigu d'évolution rapide. Du fait de l'atteinte préférentiellement vermienne, les troubles de la marche sont prédominants.

Les critères diagnostics de PACA ont été établis par une task force internationale en 2017 et sont répertoriés dans le **tableau 13** (62). Le traitement est basé sur les immunothérapies par immunoglobulines intraveineuses ou corticoïdes. L'utilisation du mycophénolate-mofétil à visée d'épargne cortisonique semble être efficace (63).

Tableau 13 : Critères diagnostics de PACA selon Hadjavissilou et al

1- Présence d'une ataxie cérébelleuse d'apparition aiguë ou subaiguë
2- IRM cérébrale initiale normale ou montrant uniquement une atrophie vermienne (avec réduction du ratio NAA/Cr du vermis en spectroscopie)
3- Au moins 2 des critères suivants : -Pléiocytose ou présence de bandes oligoclonales dans le LCR -Antécédent personnel ou familial au premier degré de pathologie auto-immune -Présence d'anticorps suggérant une auto-immunité mais dont la pathogénicité directe dans les ataxies n'est pas prouvée (Anti TPO, Anti TG, Anti SSA/SSB, Anti Sj, Anti Ca, Anti-Mag, anti-neurochondrin...)
4-Exclusion des autres causes d'ataxie.

LCR= Liquide céphalo-rachidien ; NAA/Cr= ratio N-acetyl aspartate/creatine ; TG = Thyroglobulin ;

TPO = Thyroperoxydase

c. Infectieuses / post-infectieuses

Certains agents pathogènes peuvent être responsables d'ataxies cérébelleuses justifiant leur recherche en pratique courante.

Celles-ci peuvent être de mécanisme direct liée à l'infection active du cervelet ou des voies cérébelleuses ou le plus souvent par un mécanisme indirect en rapport avec un processus inflammatoire dysimmunitaire post-infectieux.

Les cérébellites post-infectieuses sont des complications classiquement retrouvées chez les enfants après une infection virale (varicelle, rougeole, rubéole, oreillons, influenza, parainfluenza...) ou bactérienne (coqueluche, diphtérie, légionnelle...) selon un mode d'évolution aigu.

Les atteintes cérébelleuses post-infectieuses de l'adulte affectent plus fréquemment l'adulte jeune après une infection à EBV ou mycoplasme (64). La symptomatologie cérébelleuse survient dans un délai de 3.5 semaines après l'infection prodromale. La récupération est complète pour près de 80% des patients à 8 mois, cependant l'âge de début tardif semble être associé à une chronicisation plus fréquente des symptômes (64).

Parmi les infections pouvant présenter une atteinte cérébelleuse on peut citer l'infection à VIH qui doit être recherchée car elle peut également être responsable d'atteinte opportuniste à tropisme cérébelleux telles que la toxoplasmose ou la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (65). La neurosyphilis, peut dans de rares cas se présenter sous la forme d'une ataxie cérébelleuse pure (66), de même que la maladie de Lyme (67). La maladie de Whipple atteint le système nerveux central chez 43 % des patients, celle-ci se manifeste dans près de la moitié des cas sous forme d'une ataxie cérébelleuse (68).

Aucun diagnostic d'ataxie cérébelleuse infectieuse n'a été réalisé dans notre étude malgré la réalisation de sérologies VIH, Lyme et syphilis chez respectivement 48%, 42% et 36% des patients. Malgré leur faible rendement, ces recherches doivent être systématiques au vu des implications thérapeutiques que leur diagnostic engendrerait et de l'aggravation possible de la symptomatologie en cas d'absence de traitement anti-infectieux.

d. Autres causes acquises d'ataxie cérébelleuse progressive

Hémosidérose

L'hémosidérose superficielle est une pathologie rare du système nerveux central en lien avec un dépôt d'hémosidérine au sein des structures lepto-méningées et sous-piales. L'hémosidérine, produit de dégradation des hématies, s'accumule du fait d'un saignement chronique pouvant être en rapport avec une fistule durale, une malformation artérioveineuse, une néoplasie, une angiopathie amyloïde ou encore dans les suites d'une chirurgie intracrânienne. Ce diagnostic a pu être réalisé chez un de nos patients à distance de l'ablation d'un kyste arachnoïdien rachidien étendu responsable d'un saignement à bas bruit. Les séquences de susceptibilité magnétique IRM sont les plus sensibles pour la visualiser et permettent d'en poser le diagnostic. La source du saignement n'est parfois pas identifiée (69). La maladie évolue lentement et la symptomatologie, variée, est dominée par la présence d'une surdité neurosensorielle, une ataxie cérébelleuse et des signes pyramidaux. Le traitement de la source du saignement est indispensable pour limiter l'aggravation du handicap. Les chélateurs du fer n'ont pas prouvé leur efficacité dans cette pathologie (70).

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est la plus fréquente des maladies à prions également appelées encéphalopathies spongiformes transmissibles. Il s'agit d'une pathologie neuro-dégénérative en rapport avec l'accumulation intraneuronale de protéines prions de conformation anormale (dite scrapie). Une protéine prion scrapie peut au contact d'une protéine normale de même nature lui transmettre son anomalie, celle-ci se diffusant ainsi de proche en proche. Cette pathologie est dans 85% des cas d'origine sporadique mais peut être d'origine infectieuse (via une contamination par un individu ou un animal atteint) ou génétique (dont le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker identifié dans notre étude).

La forme sporadique débute à un âge moyen de 64 ans évolue constamment vers le décès avec une médiane de survie de 6 mois (71). Elle doit être recherchée en cas d'apparition

rapidement progressive d'une démence associée à une ataxie cérébelleuse, des troubles visuels et des myoclonies. Ces signes cliniques ont permis d'en faire le diagnostic pour l'une de nos patientes dont les troubles évoluaient depuis 1 mois.

Le diagnostic est basé sur la clinique, l'IRM cérébrale (montrant des anomalies de signal du ruban cortical et des noyaux gris centraux), l'EEG (avec la présence d'ondes périodiques triphasiques à 1Hz) et la ponction lombaire (avec l'élévation de la protéine 14-3-3 dans le LCR, marqueur aspécifique de nécrose neuronale).

4. Ataxie cérébelleuse idiopathique ou d'origine indéterminée.

La cause de l'ataxie cérébelleuse progressive de nos patients est restée indéterminée dans 46% des cas. Cette proportion est supérieure à celles retrouvées dans les cohortes de Gebus et d'Hadjavissilou (35% et 28 %) et est possiblement en partie relative au caractère rétrospectif de notre étude et à l'absence d'un bilan standardisé exhaustif conduisant à certains manquements diagnostics. Bien qu'un tel bilan ait été réalisé dans l'étude de Gebus, il est resté négatif dans plus d'un tiers des cas (7).

La population incluse dans ce groupe dans notre étude est donc hétérogène, regroupant des patients souffrant d'ataxies cérébelleuse idiopathique (IDCA) mais probablement également des patients avec une authentique cause acquise ou génétique non diagnostiquée.

Le diagnostic d'ataxie cérébelleuse idiopathique (IDCA), dépend de l'exclusion des autres causes d'ataxie cérébelleuse, en l'absence de biomarqueurs spécifiques. Il est classiquement posé en cas de bilan étiologique négatif chez un patient sans antécédent familial et dont les caractéristiques cliniques ne sont pas évocatrices d'AMS.

Cette définition explique la fréquence moindre de syndromes parkinsoniens et de signes de dysautonomie dans le groupe des ataxies cérébelleuses indéterminées comparativement au groupe AMS et l'aspécificité de l'imagerie cérébrale dans notre étude.

Des critères diagnostics d'IDCA possible ou probable ont été définis par Yoshida et al en 2018 (72) (adaptés à la population japonaise) et sont recensés dans le **tableau 14**. Pour l'adapter à la population française, il conviendrait probablement de compléter le bilan génétique par l'étude du gène FXN, du gène ATXN7 (responsable de SCA 7), du gène SPG7 et RFC1.

Tableau 14 : Critères diagnostics d'IDCA selon Yoshida et al. (72)

Caractéristiques essentielles
1) Sporadique
2) Ataxie cérébelleuse de début insidieux et d'aggravation progressive chez l'adulte de plus de 30 ans
3) Atrophie cérébelleuse à l'imagerie.
Avec exclusion des causes suivantes
1) AMS possible ou probable ou imagerie évocatrice d'AMS
2) Ataxies génétiques : tests négatifs pour SCA 1,2,3,6,8,17,31, DRPLA
3) Autres causes (néoplasiques, vasculaires, infectieuses, immunes, toxiques, métaboliques)

DRPLA = dentato-rubro-pallido-luysian atrophy ; IDCA= Idiopathic cerebellar ataxia, SCA = Spinocerebellar ataxia ;

IDCA probable : patients présentant tous les critères essentiels et d'exclusion.

IDCA possible : patients présentant tous les critères essentiels et les critères d'exclusion 1 et 3 sans que les analyses génétiques n'aient encore été réalisées.

Au terme IDCA, il est souvent préféré celui d'ataxie cérébelleuse d'origine indéterminée ou SAOA (pour sporadic adult onset ataxia of unknown etiology) dans l'éventualité où certaines causes génétiques ou acquises n'aient pas été identifiées.

Leurs critères diagnostiques ont été proposés par Klockgether et al (73) et comportent 7 critères : la présence d'une ataxie progressive (i), débutée à l'âge adulte (ii), n'étant pas de début aigu ou subaigu (iii), avec une histoire familiale informative et négative (iv), sans mise en évidence d'anomalie génétique (v), sans cause acquise identifiée (vi), et en l'absence de dysautonomie sévère (vii). Cliniquement, l'ataxie cérébelleuse est au premier plan mais les patients présentent également fréquemment d'autres symptômes neurologiques tels que des troubles de la sensibilité vibratoire (70%), une diminution des réflexes ostéotendineux (33%), une urgenterie (33%), une hyperréflexie (22%) (74).

L'évolutivité de la symptomatologie cérébelleuse semblait être plus lente par rapport à la cinétique d'évolution des patients atteints d'AMS dans notre étude, avec un délai moyen d'évolution au bilan dans notre étude de 5 ans vs 2 ans.

Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés par Klockgether et al qui ont distingué deux sous-types d'IDCA : les IDCA-cerebellar qui présentent uniquement une ataxie cérébelleuse pure et les IDCA-plus dont la symptomatologie cérébelleuse s'accompagne d'autres signes extra-neurologiques tels qu'un syndrome parkinsonien, un syndrome pyramidal, des troubles bulbaire ou une dysautonomie. Leur étude a permis de montrer que les patients avec une IDCA-cerebellar évoluaient plus lentement avec une durée médiane de survie de 20 ans contre 7.7 ans pour les IDCA-plus. Quand elle existait, l'apparition du premier symptôme extra-cérébelleux survenait après une durée moyenne d'évolution de 3.4 ans (75). Au vu de cette évolution, on peut supposer que la plupart des IDCA-plus évolueront probablement vers une AMS.

L'étude d'Onder et al va également dans ce sens. Utilisant les données du registre SPORTAX (registre européen des patients atteints d'ataxies cérébelleuses sporadiques dégénératives) son but a été de comparer les données cliniques et paracliniques des patients atteints d'AMS ou de SAOA (80). Dans cette étude, les patients atteints d'AMS présentaient lors de la consultation initiale un score SARA plus important et une durée d'évolution plus courte que les patients atteints de SAOA. La dégradation clinique était ensuite plus lente que dans le groupe AMS. Cette étude a permis également de relever certaines pistes de biomarqueurs pouvant orienter le diagnostic vers une AMS ou une SAOA : la concentration sanguine en neurofilaments était plus élevée dans le groupe AMS (30.3 vs 16.4 pg/ml) et le volume pontique plus petit (8.6 vs 12.8 cm³).

II. Proposition de bilan étiologique à réaliser devant une ataxie cérébelleuse progressive.

Les causes d'ataxie cérébelleuse progressive sont nombreuses et hétérogènes. Plus d'une vingtaine d'étiologies causales ont été identifiées dans notre étude.

Les éléments devant systématiquement être recherchées à l'interrogatoire au vu des étiologies retrouvées dans notre cohorte et la littérature sont les suivants :

- âge de début de la symptomatologie et cinétique d'évolution des symptômes
- consommation chronique d'alcool, exposition à des toxiques industriels et prise au long cours de traitements dont la phénytoïne, de cytarabine, de 5-FU, de lithium ou d'amiodarone
- antécédents personnels neurologiques et extra-neurologiques
- antécédents personnels et familiaux de pathologies dysimmunes
- histoire familiale la plus complète possible avec réalisation d'un arbre généalogique
- signes de dysautonomie (troubles vésico-sphinctériens, troubles de l'érection, malaises hypotensifs)
- signes extra-neurologiques (troubles digestifs, toux chronique, ...)
- altération de l'état général et réalisation à jour ou non des dépistages systématiques de cancer
- histoire infectieuse récente

L'examen clinique neurologique doit comporter la recherche d'un syndrome parkinsonien et d'une dysautonomie (AMS), d'un syndrome pyramidal (SEP, atteinte vasculaire, ataxies génétiques dont la maladie de Friedreich et les mutations SPG7), de signes de neuropathie périphérique (ataxies d'origine toxique ou génétique), de troubles neurosensoriels (causes génétiques dont mitochondriopathies, hémossidérose), de mouvements anormaux (AMS, MCJ), de troubles confusionnels et de la vigilance (MCJ, encéphalopathies auto-immunes). L'examen clinique extra-neurologique peut également permettre d'en orienter la cause par la présence notamment de signes de dénutrition ou d'hépatopathie chronique.

Le bilan de première intention proposé est le suivant :

- IRM cérébrale, examen complémentaire dont le rendement est le meilleur dans notre cohorte et la littérature
- Une biologie sanguine, ciblant toutes les causes acquises d'ataxie cérébelleuse progressive :
 - o Vitamines B1, B12, homocystéinémie, folates, vitamine E
 - o Sérologies VIH, TPHA-VDRL, Lyme, PCR Whipple si éléments d'orientation
 - o Anticorps anti-nucléaires et anti-antigènes solubles
 - o TSH, anticorps anti-thyroïdiens
 - o Anticorps anti-gliadine
 - o Anticorps anti-GAD
 - o Anticorps anti-neuronaux dans le sang et dans le LCS si installation et évolution rapide
- Une analyse du LCS selon les éléments d'orientation
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien complété le cas échéant par un TEP-scanner corps entier si suspicion de syndrome paranéoplasique ou de connectivite
- Un DAT-scan si l'âge du patient et le profil évolutif de l'ataxie reste compatible avec le diagnostic d'AMS, y compris en l'absence de dysautonomie.
- Un électroneuromyogramme

Au terme de ce bilan de première intention,

- Soit le phénotype clinique du patient évoque une affection génétique précise, et la recherche ciblée de la mutation ou de l'expansion causale reste dans ce cas une méthode rapide et rentable. C'est le cas des pathologies ou syndromes génétiques suivants :
 - La maladie de Friedreich
 - Le FXTAS
 - Le CANVAS
 - Les mutations du gène SPG7
 - Les mitochondriopathies

- Soit le phénotype clinique du patient n'est pas orientant vers une cause génétique précise, et le bilan de seconde intention proposé ciblera la recherche d'une maladie de Friedreich, des pathologies génétiques « curables » ou pouvant débuter à l'âge adulte et dont le diagnostic peut être suspecté par des analyses biologiques simples :
 - Biologie sanguine :
 - Bilan lipidique (A β -lipoprotéïnémie, AOA1, AOA2)
 - Albumine (AOA1)
 - α -foetoprotéine (AOA2, Ataxie-télangiectasie)
 - Dosage pondéral des Ig (Ataxie-télangiectasie)
 - Cuprémie, céruléoplasmine (Acéruléoplasminémie)
 - Cholestanol (XCT)
 - Oxystérols plasmatiques et lysosphingolipides (Niemann Pick type C)
 - CPK, lactates, pyruvates (mitochondriopathies)
 - Vitamines A, D et K (A β -lipoprotéïnémie, AVED)
 - Hexosaminidase A et B (Maladie de Tay-Sachs tardive)
 - Acide phytanique (Maladie de Refsum)
 - Examen ophtalmologique
 - Macula rouge cerise (Maladie de Tay-Sachs tardive)
 - Rétinite pigmentaire (A β -lipoprotéïnémie, Maladie de Refsum, mitochondriopathie)
 - Rétinopathie « poivre et sel » (mitochondriopathie)

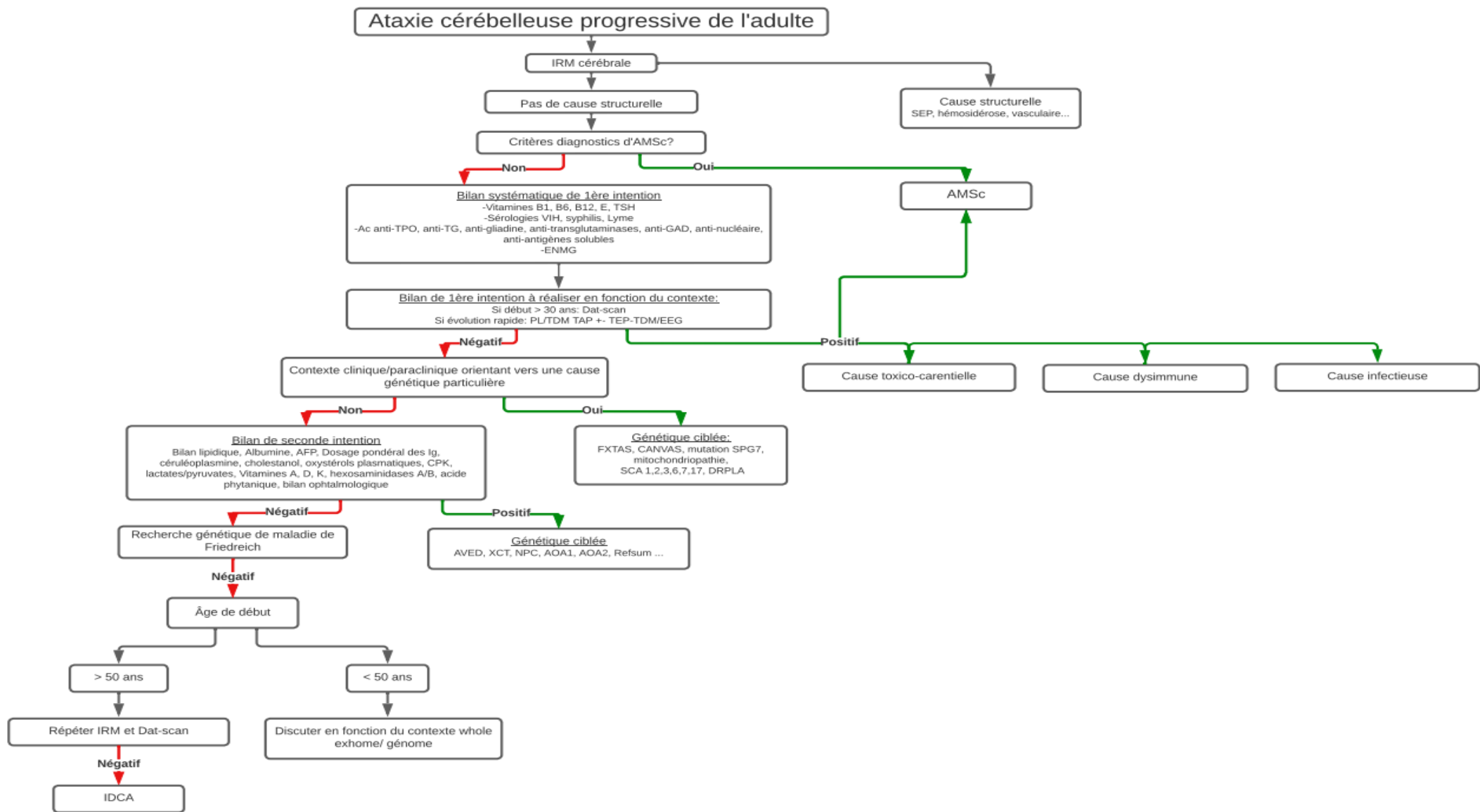
Les autres méthodes disponibles autres que ciblées sont l'analyse du génome (Whole genom sequencing WGS), l'analyse du whole exom (whole exome sequencing WES) et l'étude de panels de gènes, impliqués dans des phénotypes spécifiques (dont les SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et l'atrophie dentato-rubro-pallido-lyisienne).

Les recommandations actuelles de la filière BRAIN-TEAM pour la recherche des SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17 et l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne sont les ataxies cérébelleuses familiales dont le mode de transmission est autosomique dominant ou récessif avec un âge de début > 25 ans. L'indication n'est pas retenue en cas de cas sporadique sauf en cas de censure familiale (patient adopté ou père ou mère décédé moins de 10 ans avant l'âge de début de la

symptomatologie cérébelleuse chez le cas index). La limite de ces panels est qu'ils ne permettent pas de détecter des expansions anormales de nucléotides.

Quant aux analyses en whole exom ou whole genome, dont l'accès fut longtemps uniquement possible dans le cadre de la recherche, elles sont désormais devenues plus accessibles grâce au développement de plateformes de séquençage. De telles analyses ne sont actuellement réalisables qu'après validation du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire auprès des centres de référence neurogénétiques de la filière BRAIN-TEAM. Le prélèvement est recommandé en duos (prélèvement du cas index et d'un autre apparenté atteint) ou en trios (prélèvement du cas index et de ses deux parents) et réservé aux patients dont l'ataxie cérébelleuse a débuté avant 50 ans. Les prélèvements du seul cas index sont autorisés en exception en cas d'âge de début inférieur à 20 ans ou de cadre familial clair (plus de 2 apparentés atteints ou consanguinité).

L'arbre décisionnel proposé est représenté figure 7.



AFP = Alpha foetoprotéine ; AMS = Atrophie multisystématisée ; AOA= ataxie avec apraxie oculomotrice, AVED = ataxia with vitamine E deficiency ; CANVAS = Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome ; CPK = Créatine phosphokinase ; DRPLA = Dentatorubral-pallidolusian atrophy ; EEG = Electroencéphalogramme ; ENMG = Electroneuromyogramme ; FXTAS= Fragile X tremor ataxia syndrom ; GAD = Glutamic acid decarboxylase ; IDCA = Idiopathic cerebellar ataxia ; NPC = Niemann-pick de type C ; PL = Ponction lombaire ; SCA = Spinocerebellar ataxia ; TAP = Thoraco-abdomino-pelvien ; TDM = Tomodensitométrie ; TEP = Tomographie par émission de positons ; TG = Thyroglobuline ; TPO = Thyroperoxydase ; TSH = Thyroid-stimulating hormon, XCT = xanthomatose cérébro-tendineuse

Figure 7 : Proposition d'arbre décisionnel à réaliser devant une ataxie cérébelleuse progressive de l'adulte

III. Forces et limites de l'étude

Notre étude comporte un effectif important de patients suivis pour une ataxie cérébelleuse progressive. Avec 138 patients, elle fait partie des plus grandes cohortes constituées à notre connaissance traitant de leurs étiologies. De plus, le mode de recrutement de nos patients, où chaque dossier pouvant correspondre à nos critères a été consulté manuellement après une première sélection basée sur les codes PMSI et la recherche textuelle, a permis d'en inclure la totalité. Cette exhaustivité de notre recrutement nous donne l'accès à une représentation fidèle de la population étudiée. Le recueil de nombreuses variables cliniques et paracliniques a permis d'en analyser de manière large les caractéristiques.

Ce travail présente quelques limites. Son caractère rétrospectif a donné lieu à des données manquantes tels que ceux de certains examens complémentaires. La réalisation de ces derniers n'étant pas formalisée, il est possible que certaines causes connues d'ataxies cérébelleuses progressives n'aient pas été diagnostiquées du fait par exemple d'une présentation atypique. La présence de variables déclaratives concernant l'âge de début de la symptomatologie des patients ou leur histoire familiale a pu engendrer un biais de mémorisation. L'inclusion monocentrique ne permet d'en étendre les résultats qu'à l'échelle locale. De plus, notre étude étant réalisée dans un centre de soins tertiaire, il en résulte un probable biais de sélection, les demandes d'avis diagnostics y étant adressées, concernant préférentiellement des cas complexes.

CONCLUSION

Dans cette étude observationnelle, nous avons étudié la répartition des étiologies retrouvées au sein d'une cohorte de patients suivis pour une ataxie cérébelleuse progressive dont les symptômes ont débuté à l'âge adulte sur une période de plus de 10 ans. L'AMS en est la principale cause identifiée justifiant la recherche active de ses critères diagnostics lors de la consultation initiale et tout au long du suivi de ces patients. Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique sont fréquentes. Souvent orientées par l'histoire familiale, l'âge de début précoce de la symptomatologie, ou certains critères cliniques et paracliniques, elles doivent également être évoquées en cas de négativité du bilan des causes acquises d'ataxie cérébelleuse. Les ataxies cérébelleuses acquises secondaires sont le plus souvent attribuables à une pathologie dysimmune ou toxico-carencielle d'origine éthylique.

L'analyse du rendement des examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan étiologique de nos patients et les données de la littérature nous a permis de proposer un arbre décisionnel applicable en routine en vue d'en établir le diagnostic. L'IRM cérébrale, l'électroneuromyogramme ainsi qu'un bilan biologique sanguin à la recherche des principales causes acquises carencielles, auto-immunes et infectieuses sont des examens à proposer systématiquement. Le Dat-scanner, la ponction lombaire ainsi que les analyses génétiques sont des examens rentables à réaliser chez une population ciblée.

La présence d'une censure, d'une évolution très lentement progressive, la négativité du bilan des causes acquises, peut justifier devant une ataxie cérébelleuse tardive d'allure sporadique, la prescription d'analyses génétiques. Lorsque le phénotype est évocateur d'une affection génétique précise, la recherche ciblée de la mutation causale reste une méthode également rentable. Dans les autres cas, les analyses de l'exome ou du génome seront probablement à l'avenir les méthodes les plus simples de les mettre en évidence.

La cause de nombreux cas d'ataxie cérébelleuse progressive reste cependant encore indéterminée.

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces affections pourrait permettre l'émergence de nouveaux traitements plus personnalisés, la prise en charge actuelle de ces patients étant en grande partie limitée à un traitement symptomatique.

REFERENCES

1. Vuillier F, Medeiros de Bustos É, Tatu L. Organisation fonctionnelle du cervelet : approche neuro-anatomique. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2011;167(5):361-9.
2. Tatu L. Anatomie des fonctions motrices du cervelet. In: *La Lettre du Neurologue*. 2009. p. 198-9.
3. Meissner W, Tison F, Goizet C. Atrophies (dégénérescences) cérébelleuses tardives. *EMC - Neurol*. avr 2013;10(2):1-29.
4. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. janv 2010;9(1):94-104.
5. Daker-White G, Ealing J, Greenfield J, Kingston H, Sanders C, Payne K. Trouble with ataxia: A longitudinal qualitative study of the diagnosis and medical management of a group of rare, progressive neurological conditions. *SAGE Open Med*. 1 janv 2013;1:205031211350556.
6. Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, Grünewald RA, Sarrigiannis PG, Beauchamp N, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2017;88(4):301-9.
7. Gebus O, Montaut S, Monga B, Wirth T, Cheraud C, Alves Do Rego C, et al. Deciphering the causes of sporadic late-onset cerebellar ataxias: a prospective study with implications for diagnostic work. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1118-26.
8. Parodi L, Coarelli G, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol*. août 2018;31(4):462-71.
9. Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. avr 2009;5(4):222-34.
10. Koeppen AH. The neuropathology of the adult cerebellum. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 27 juill 2022]. p. 129-49. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444639561000084>
11. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*. mai 2002;125(5):961-8.
12. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, Sharma M, Li A, Berg D, et al. *SNCA* variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann Neurol*. mai 2009;65(5):610-4.
13. Wenning GK, Tison F, ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. mars 1997;12(2):133-47.
14. Klockgether T. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain*. 1 avr 1998;121(4):589-600.

15. Gilman S, Wenning GK. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. 2008;7.
16. Kirchoff K, Apostolidis A, Mathias C, Fowler C. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res.* 1 août 2003;15(4):293-8.
17. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juill 1998;65(1):65-71.
18. Carré G, Dietemann JL, Gebus O, Montaut S, Lagha-Boukbiza O, Wirth T, et al. Brain MRI of multiple system atrophy of cerebellar type: a prospective study with implications for diagnosis criteria. *J Neurol.* mai 2020;267(5):1269-77.
19. Vergnet S, Hives F, Foubert-Samier A, Payoux P, Fernandez P, Meyer M, et al. Dopamine transporter imaging for the diagnosis of multiple system atrophy cerebellar type. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2019;63:199-203.
20. Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreasson U, et al. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology.* 7 mars 2017;88(10):930-7.
21. Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* juill 2015;14(7):710-9.
22. Schöls L, Szymanski S, Peters S, Przuntek H, Epplen JT, Hardt C, et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet.* août 2000;107(2):132-7.
23. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and Genetic Abnormalities in Patients with Friedreich's Ataxia. *N Engl J Med.* 17 oct 1996;335(16):1169-75.
24. Lecocq C, Charles P, Azulay JP, Meissner W, Rai M, N'Guyen K, et al. Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited: The Delayed-Onset Friedreich's Ataxia Revisited. *Mov Disord.* janv 2016;31(1):62-9.
25. De Michele G, Filla A, Cavalcanti F, Di Maio L, Pianese L, Castaldo I, et al. Late onset Friedreich's disease: clinical features and mapping of mutation to the FRDA locus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 août 1994;57(8):977-9.
26. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol.* sept 2010;9(9):885-94.
27. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):174-83.

28. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol.* mai 2004;3(5):291-304.
29. Scoles DR, Meera P, Schneider MD, Paul S, Dansithong W, Figueroa KP, et al. Antisense oligonucleotide therapy for spinocerebellar ataxia type 2. *Nature.* 20 avr 2017;544(7650):362-6.
30. Moore LR, Rajpal G, Dillingham IT, Qutob M, Blumenstein KG, Gattis D, et al. Evaluation of Antisense Oligonucleotides Targeting ATXN3 in SCA3 Mouse Models. *Mol Ther - Nucleic Acids.* juin 2017;7:200-10.
31. Kasumu AW, Hougaard C, Rode F, Jacobsen TA, Sabatier JM, Eriksen BL, et al. Selective Positive Modulator of Calcium-Activated Potassium Channels Exerts Beneficial Effects in a Mouse Model of Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Chem Biol.* oct 2012;19(10):1340-53.
32. Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, et al. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* oct 2015;14(10):985-91.
33. Pfeiffer G, Pyle A, Griffin H, Miller J, Wilson V, Turnbull L, et al. *Clinical/Scientific Notes.* 2015;4.
34. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovcova J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet.* avr 2019;51(4):649-58.
35. Montaut S, Diedhiou N, Fahrer P, Marelli C, Lhermitte B, Robelin L, et al. Biallelic RFC1-expansion in a French multicentric sporadic ataxia cohort. *J Neurol.* sept 2021;268(9):3337-43.
36. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Oshima K, Ishizu H, Matsushita M, et al. Frequency and clinicopathological characteristics of alcoholic cerebellar degeneration in Japan: a cross-sectional study of 1,509 postmortems. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2006;112(1):43-51.
37. Willis MS, Lugo AM. Amiodarone-induced neurotoxicity. *Am J Health Syst Pharm.* 15 mars 2009;66(6):567-9.
38. Teive HAG, Moro A, Moscovich M, Arruda WO, Munhoz RP. Statin-associated cerebellar ataxia. A Brazilian case series. *Parkinsonism Relat Disord.* avr 2016;25:97-9.
39. Bernhoft RA. Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *J Environ Public Health.* 2012;2012:1-10.
40. Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL. Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. *Acta Neurol Scand.* 29 janv 2009;67(6):319-29.
41. Maschke M, Weber J, Bonnet U, Dimitrova A, Bohrenkämper J, Sturm S, et al. Vermal atrophy of alcoholics correlate with serum thiamine levels but not with dentate iron concentrations as estimated by MRI. *J Neurol.* juin 2005;252(6):704-11.

42. Weinshenker BG. Long-term and Short-term Outcome of Multiple Sclerosis: A 3-Year Follow-up Study. *Arch Neurol.* 1 avr 1996;53(4):353.
43. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* mai 2010;9(5):520-32.
44. Kutlubaev MA, Idrisova RF, Zakirova EN, Hardy TA. Cerebellar ataxia as a first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Belg.* oct 2020;120(5):1241-3.
45. Azeroual A, Benomar A, Harmouche H, Daoudi N, Ait Benhaddou EH, Yahyaoui M, et al. Syndrome cérébelleux isolé révélant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *Rev Neurol (Paris).* déc 2007;163(12):1242-5.
46. Darnell RB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med.* 2003;12.
47. Giometto B. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database: A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol.* 1 mars 2010;67(3):330.
48. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain.* juin 2003;126(6):1409-18.
49. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, et al. Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias. *The Cerebellum.* avr 2016;15(2):213-32.
50. Jones AL, Flanagan EP, Pittock SJ, Mandrekar JN, Eggers SD, Ahlskog JE, et al. Responses to and Outcomes of Treatment of Autoimmune Cerebellar Ataxia in Adults. *JAMA Neurol.* 1 nov 2015;72(11):1304.
51. Hadjivassiliou M. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 mai 2002;72(5):560-3.
52. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Chattopadhyay A, Davies-Jones G, Gibson A, Jarratt J, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *The Lancet.* nov 1998;352(9140):1582-5.
53. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *The Lancet.* févr 1996;347(8998):369-71.
54. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies GAB, Grünewald RA, Not T, Sanders DS, et al. CME The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. :7.
55. Bushara KO, Goebel SU, Shill H, Goldfarb LG, Hallett M. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol.* avr 2001;49(4):540-3.
56. Dahab, Ouhabi & Wafaa, Regragui & Benelbarhdadi, Imane & Benomar, Ali. (2022). Manifestations neurologiques de la maladie cœliaque. *Revue Neurologique.* 178. S22-S23. 10.1016/j.neurol.2022.02.168.

57. Bowden VM. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. JAMA J Am Med Assoc. 16 sept 1992;268(11):1473.
58. Matsunaga A, Ikawa M, Fujii A, Nakamoto Y, Kuriyama M, Yoneda M. Hashimoto's Encephalopathy as a Treatable Adult-Onset Cerebellar Ataxia Mimicking Spinocerebellar Degeneration. *Eur Neurol*. 2013;69(1):14-20.
59. Termsarasab P, Pitakpatapee Y, Frucht SJ, Srivanitchapoom P. Steroid-responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis (SREAT) Presenting with Pure Cerebellar Ataxia. *Tremor Hyperkinetic Mov*. 9 août 2018;8(0):585.
60. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 1 oct 2008;131(10):2553-63.
61. Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y, Martínez-Hernández E, Sabater L, Petit-Pedrol M, et al. Cerebellar Ataxia and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies: Immunologic Profile and Long-term Effect of Immunotherapy. *JAMA Neurol*. 1 août 2014;71(8):1009.
62. Hadjivassiliou M, Graus F, Honnorat J, Jarius S, Titulaer M, Manto M, et al. Diagnostic Criteria for Primary Autoimmune Cerebellar Ataxia—Guidelines from an International Task Force on Immune-Mediated Cerebellar Ataxias. *The Cerebellum*. août 2020;19(4):605-10.
63. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Shanmugarajah PD, Sarrigiannis PG, Zis P, Skarlatou V, et al. Treatment of Primary Autoimmune Cerebellar Ataxia with Mycophenolate. *The Cerebellum*. oct 2020;19(5):680-4.
64. Klockgether T. Cerebellar encephalitis in adults. :4.
65. Tagliati M, Simpson D, Morgello S, Clifford D, Schwartz RL, Berger JR. Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. janv 1998;50(1):244-51.
66. Garg D, Vibha D, Pandit AK, Srivastava AK. Neurosyphilis presenting as pure cerebellar ataxia: an atypical manifestation. *BMJ Case Rep*. août 2019;12(8):e231058.
67. Arav-Boger R, Crawford T, Steere AC, Halsey NA. Cerebellar ataxia as the presenting manifestation of lyme disease: *Pediatr Infect Dis J*. avr 2002;21(4):353-6.
68. Matthews BR, Jones LK, Saad DA, Aksamit AJ, Josephs KA. Cerebellar Ataxia and Central Nervous System Whipple Disease. *Arch Neurol*. 1 avr 2005;62(4):618.
69. Meshkat S, Ebrahimi P, Tafakhori A, Taghiloo A, Shafiee S, Salimi A, et al. Idiopathic superficial siderosis of the central nervous system. *Cerebellum Ataxias*. déc 2021;8(1):9.
70. Sammaraiee Y, Banerjee G, Farmer S, Hylton B, Cowley P, Eleftheriou P, et al. Risks associated with oral deferiprone in the treatment of infratentorial superficial siderosis. *J Neurol*. janv 2020;267(1):239-43.
71. Geschwind MD. Prion Diseases: Contin Lifelong Learn *Neurol*. déc 2015;21:1612-38.

72. Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. *J Neurol Sci.* 15 janv 2018;384:30-5.
73. Klockgether T. Sporadic adult-onset ataxia. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 12 juill 2022]. p. 217-25. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641892000147>
74. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology: A clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol.* oct 2007;254(10):1384-9.
75. Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 avr 1990;53(4):297-305.
76. Scaglione C, Ginestroni A, Vella A, Dotti MT, Nave RD, Rizzo G, et al. MRI and SPECT of midbrain and striatal degeneration in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *J Neurol.* janv 2008;255(1):144-6.
77. Durr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and machado-joseph disease: Clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol.* avr 1996;39(4):490-9.
78. Schöls L, Reimold M, Seidel K, Globas C, Brockmann K, Karsten Hauser T, et al. No parkinsonism in SCA2 and SCA3 despite severe neurodegeneration of the dopaminergic substantia nigra. *Brain.* nov 2015;138(11):3316-26.
79. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, Strom SP, Kantarci S, Wang X, et al. Exome Sequencing in the Clinical Diagnosis of Sporadic or Familial Cerebellar Ataxia. *JAMA Neurol.* 1 oct 2014;71(10):1237.
80. D. önder, C. Wilke, J. Faber, T. Schaprian, I. Giordano, et al. Clinical phenotype and biomarkers in sporadic degenerative ataxia: longitudinal data from the SPORTAX registry [abstract]. *Mov Disord.* 2021; 36 (suppl 1).

ANNEXES


Annexe 1 : Scale for the assesment and rating of ataxia (SARA)

<p>1) Gait</p> <p>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.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p>2) Stance</p> <p>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.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm</p>		
<p>Score</p>		<p>Score</p>	
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting >10 sec</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support</p> <p>3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for >10 s without continuous support</p>	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible / anarthria</p>		
<p>Score</p>		<p>Score</p>	

5) Finger chase 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.			6) Nose-finger test Rated separately for each side 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 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 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 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.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight 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 lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 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		

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



Professeur Philippe DAMIER

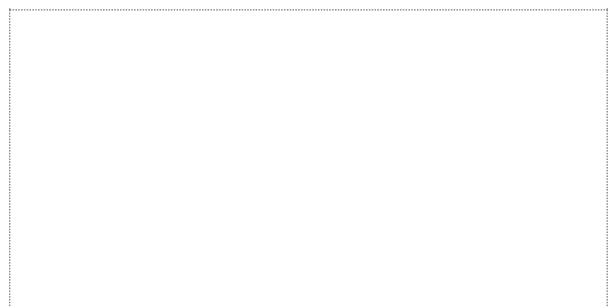
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Docteur Tiphaine ROUAUD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse :

Étiologies des ataxies cérébelleuses progressives de l'adulte :
étude rétrospective d'une cohorte de 138 patients.

RESUME

L'apparition à l'âge adulte d'une ataxie cérébelleuse progressive est un motif courant de consultation pour le neurologue. Le nombre et l'hétérogénéité des pathologies pouvant en être à l'origine rendent la démarche diagnostique à effectuer parfois obscure pour le clinicien. De plus la fréquence de la négativité du bilan étiologique pose la question du rendement des examens complémentaires réalisés, souvent nombreux. Dans cette étude rétrospective, nous avons étudié la répartition des causes retrouvées dans une cohorte de 138 patients suivis pour une ataxie cérébelleuse progressive. Les principales étiologies identifiées ont été par ordre de fréquence l'atrophie multisystématisée (20%), les pathologies génétiques (13%), dysimmunes (10%) et l'éthylisme chronique (9%). La cause de l'ataxie cérébelleuse est restée indéterminée dans 46% des cas. Les examens dont l'apport pour le diagnostic apparaît être le plus élevé sont l'IRM cérébrale, l'électroneuromyogramme, et chez une population ciblée le Dat-scanner, la ponction lombaire et les analyses génétiques.

MOTS-CLES

ATAXIE CEREBELLEUSE – PROGRESSIVE - ETIOLOGIE