



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



U1171

Troubles cognitifs
dégénératifs
& vasculaires



LiCEND

LILLE CENTRE OF EXCELLENCE
FOR NEURODEGENERATIVE DISORDERS



FACULTE
DE MEDECINE

Université de Lille
HENRI WAREMBURG



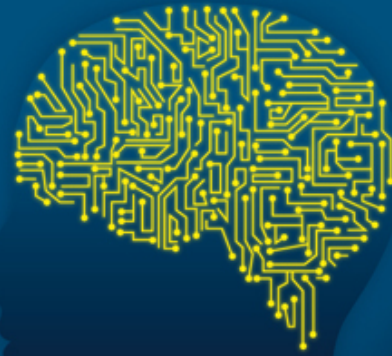
Université
de Lille



Journée
des
Jeunes Neurologues
et de la
recherche clinique

2 & 3 février 2018

Amphithéâtre Binet, Université Paris Descartes • 45 rue des Saints-Pères, Paris



A propos du Niemann Pick C

Cas cliniques complexes - Pathologies du mouvement

DR Caroline MOREAU

MCU PH

Centre expert parkinson- Université de Lille- INSERM UMR 1171

Conflit d'intérêts: conseiller scientifique pour Apopharma, Boston Scientific, Abbvie

REVIEW

The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease

Christian J. Hendriksz^{a,b}, Mathieu Anheim^c, Peter Bauer^{d,e}, Olivier Bonnot^f, Anupam Chakrapani^g, Jean-Christophe Corvol^h, Tom J. de Koningⁱ, Anna Degtyareva^j, Carlo Dionisi-Vici^k, Sarah Doss^l, Thomas Duning^m, Paola Giuntiⁿ, Rosa Iodice^o, Tracy Johnston^p, Dierdre Kelly^q, Hans-Hermann Klünemann^r, Stefan Lorenzi^{s,t}, Alessandro Padovani^u, Miguel Pocovi^v, Matthis Synofzik^{w,x}, Alta Terblanche^b, Florian Then Bergh^y, Meral Topçu^z, Christine Tranchant^{aa}, Mark Walterfang^{ab}, Christian Velten^{ac*} and Stefan A. Kolb^{ac*}

1. Histoire familiale (consanguinité, arbre généalogique, endogamie)
2. Ataxie du sujet jeune (85 %)
3. Dystonie
4. Trouble cognitif du sujet jeune
5. Paralyse oculomotrice – Richardson Syndrome
6. Parkinson atypique
7. Psychose organique
8. SEP PP
9. Cholestase hépatosplénomégalie
10. Diagnostic anténatal

REVIEW

The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease

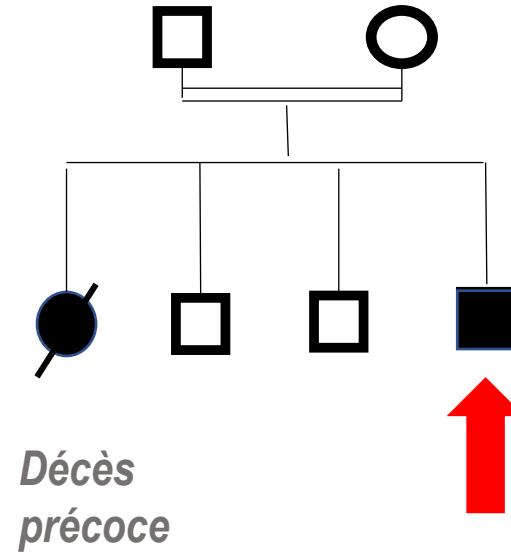
Christian J. Hendriksz^{a,b}, Mathieu Anheim^c, Peter Bauer^{d,e}, Olivier Bonnot^f, Anupam Chakrapani^g, Jean-Christophe Corvol^h, Tom J. de Koningⁱ, Anna Degtyareva^j, Carlo Dionisi-Vici^k, Sarah Doss^l, Thomas Duning^m, Paola Giuntiⁿ, Rosa Iodice^o, Tracy Johnston^p, Dierdre Kelly^q, Hans-Hermann Klünemann^r, Stefan Lorenzi^{s,t}, Alessandro Padovani^u, Miguel Pocovi^v, Matthis Synofzik^{w,x}, Alta Terblanche^b, Florian Then Bergh^y, Meral Topçu^z, Christine Tranchant^{aa}, Mark Walterfang^{ab}, Christian Velten^{ac*} and Stefan A. Kolb^{ac*}

1. Histoire familiale (consanguinité, arbre généalogique, endogamie) ✓ 1 cas
2. Ataxie du sujet jeune 85 % ✓ 3 cas
3. Dystonie
4. Trouble cognitif du sujet jeune ✓ 1 cas
5. Paralyse oculomotrice – Richardson Syndrome ✓ 1 cas
6. Parkinson atypique
7. Psychose organique ✓ 1 cas
8. SEP PP

Early onset ataxia

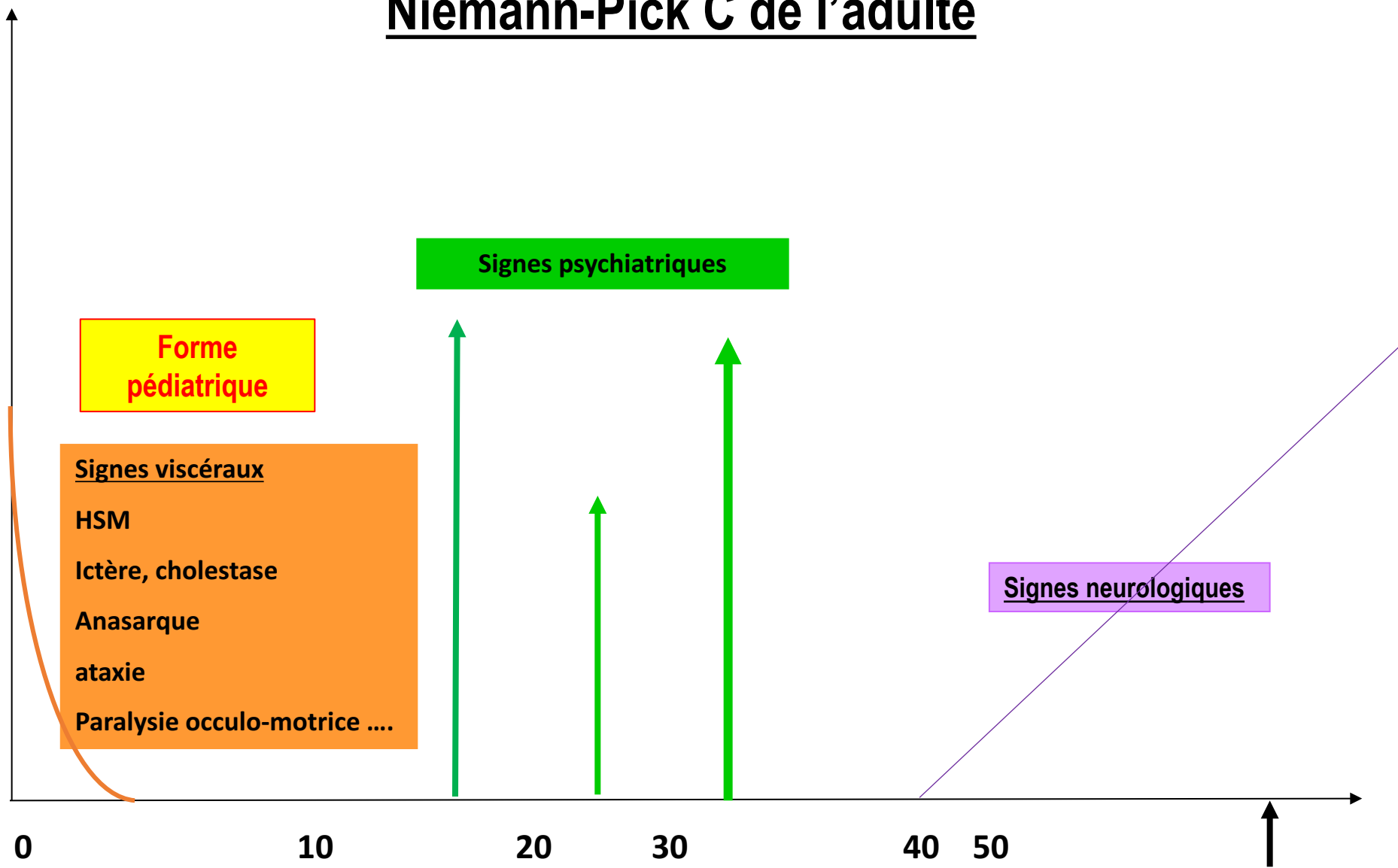


Vidéo prêtée par le Dr F Sedel

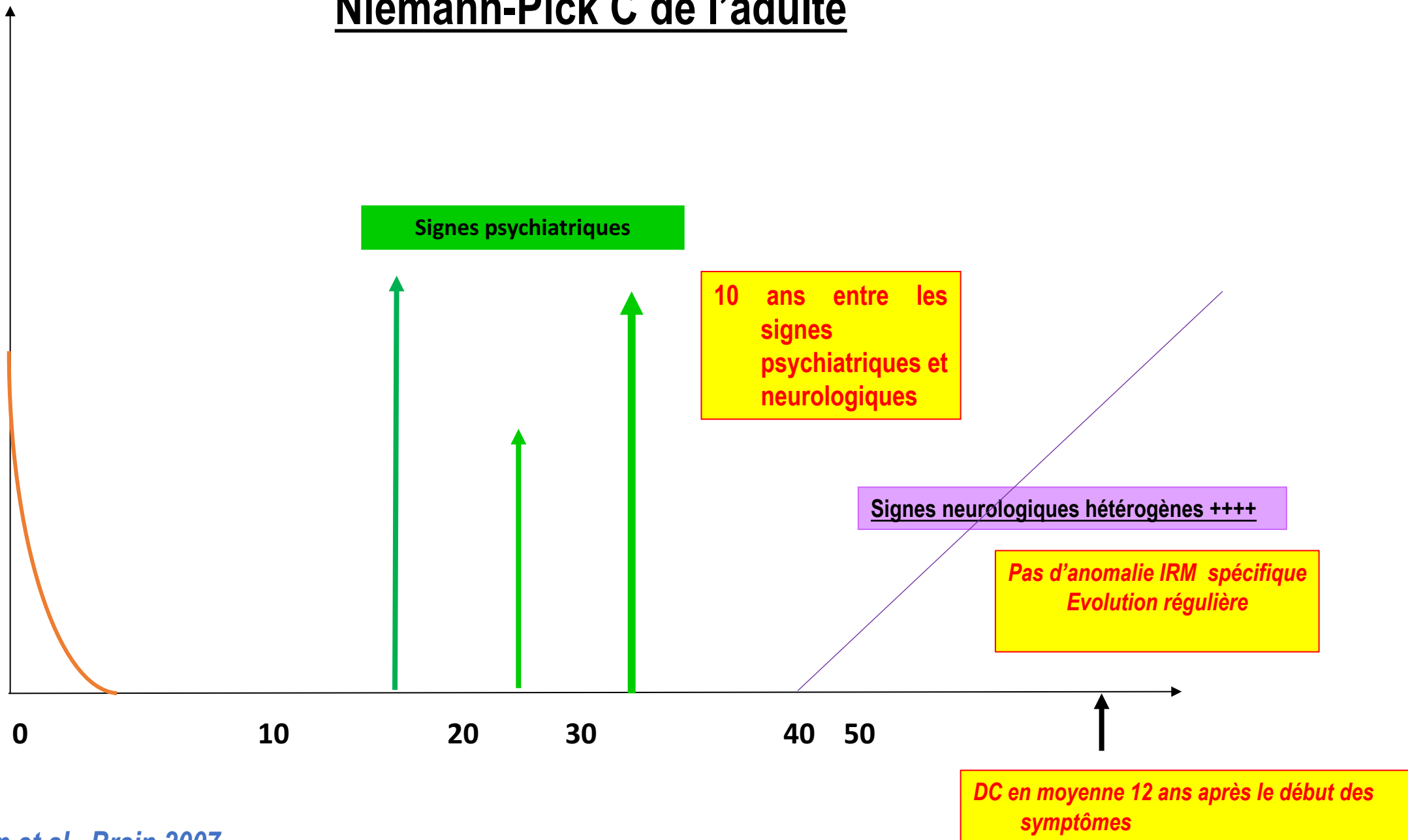


- **Ataxie**
- **Déficit intellectuel**
- **Troubles psychiatriques**
- **Fausse routes**

Niemann-Pick C de l'adulte



Niemann-Pick C de l'adulte

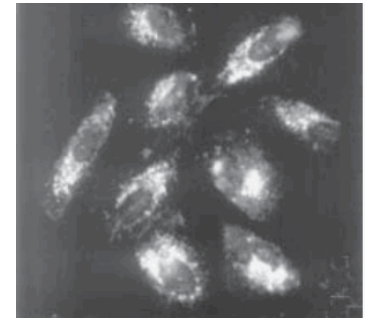


Early onset ataxia



Biopsie de peau:

Test filipine pathologique
accumulation intracellulaire de cholestérol non
estérifié



Séquençage du gène NPC1:

Mutations hétérozygotes

Glu61Lys

Ser636Phe

Table 2

Patient demographics and baseline characteristics.

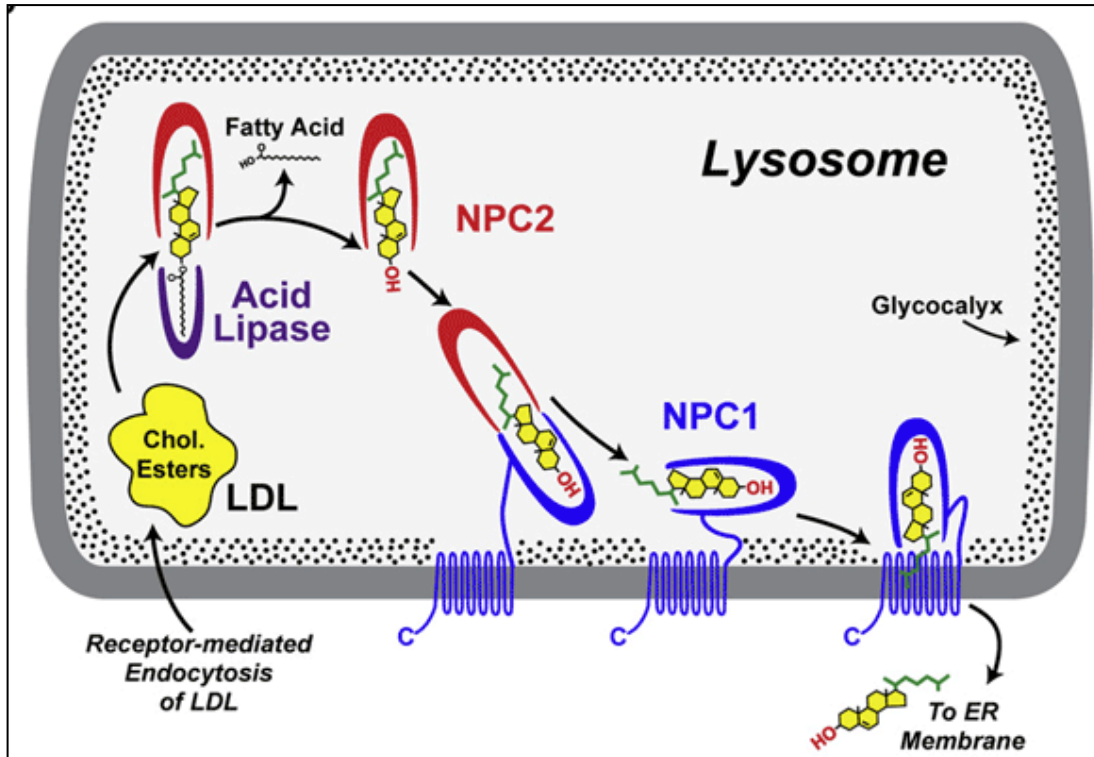
Characteristic		All patients (N = 57)
Gender (male: female)	n (%)	25 (44): 32 (56)
Age at diagnosis	Mean (SD)	10.7 (9.6)
	Range	0–41
	<6 years, n (%)	23 (40.3)
	6–11 years, n (%)	12 (21.0)
	<u>≥ 12 years, n (%)</u>	<u>22 (38.6)</u>
Age at last visit	Mean (SD)	16.2 (10.6)
	Range	3–43
Distribution of observation period*	n (%)	
	<1 year	8 (14)
	≥ 1–<3 years	8 (14)
	≥ 3–<5 years	14 (25)
	≥ 5–<10 years	21 (37)
	≥ 10 years	6 (11)
Observation period by patient age group	Mean ± SD (range)	
	<6 years	5.6 ± 5.8 (0.68–29.9)
	6–11 years	5.3 ± 4.4 (0.22–17.0)
	≥ 12 years	5.5 ± 4.1 (0.25–14.6)

* Observation period = time between diagnosis and last visit.

Incidence estimée: 0.9/ 100 000 cas a la naissance

La moitié des patients diagnostiqués à l'âge adulte

- Hétérogénéité des symptômes inauguraux
- Pathologie neurodégénérative

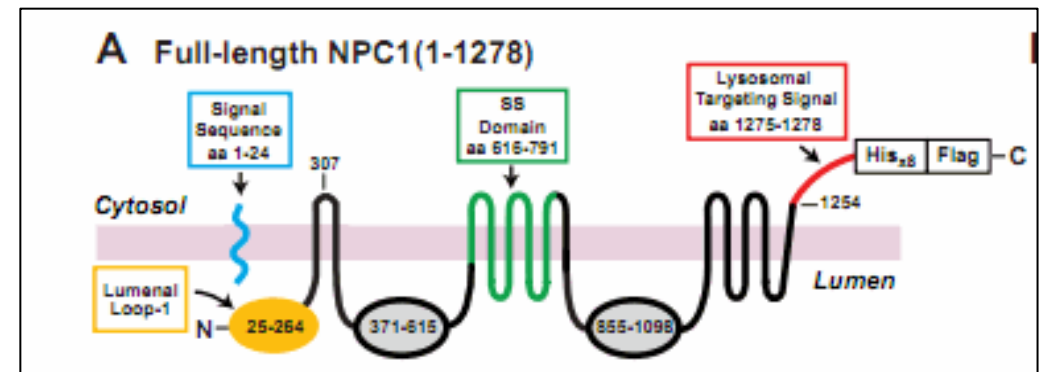


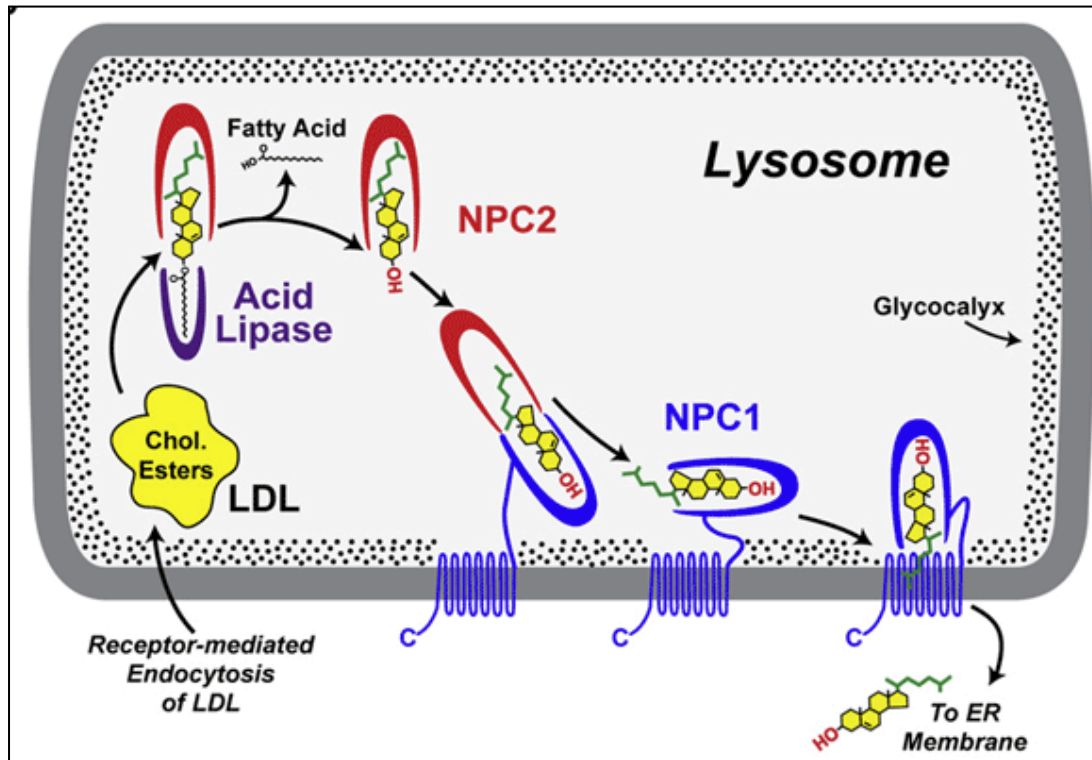
[Infante et al., 2008](#)

PATHOLOGIE LYSOSOMALE (SPHINGOLIPIDOSE)

(Pas de déficit primaire en sphingomyélinase acide (A et B))

- Anomalie du transport du cholestérol intra-cellulaire
- Accumulation de glycosphingolipides cérébraux (SB/SG)
- Altération du transport lysosomal du cholestérol non estérifié

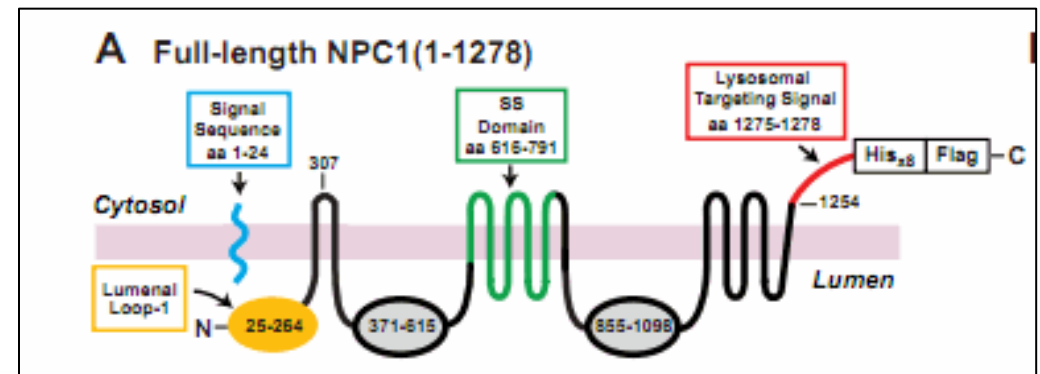




Le gène *NPC1* (18q11, 57Kb, 25 exons) est muté dans 95% des familles concernées.

Plus de 230 mutations ont été identifiées, dont certaines plus fréquentes : I1061T (20% des allèles)

La plupart des cas : **hétérozygotes composites**



Plainte cognitive précoce

2005: évaluation 1

44 ans

Ouvrier BTP

Niveau étude primaire

Plainte cognitive (de l'épouse):

Désintérêt, peu d'affect

Poste professionnel adapté plusieurs fois sans succès

Autonome pour les actes de la vie quotidienne

Conduit

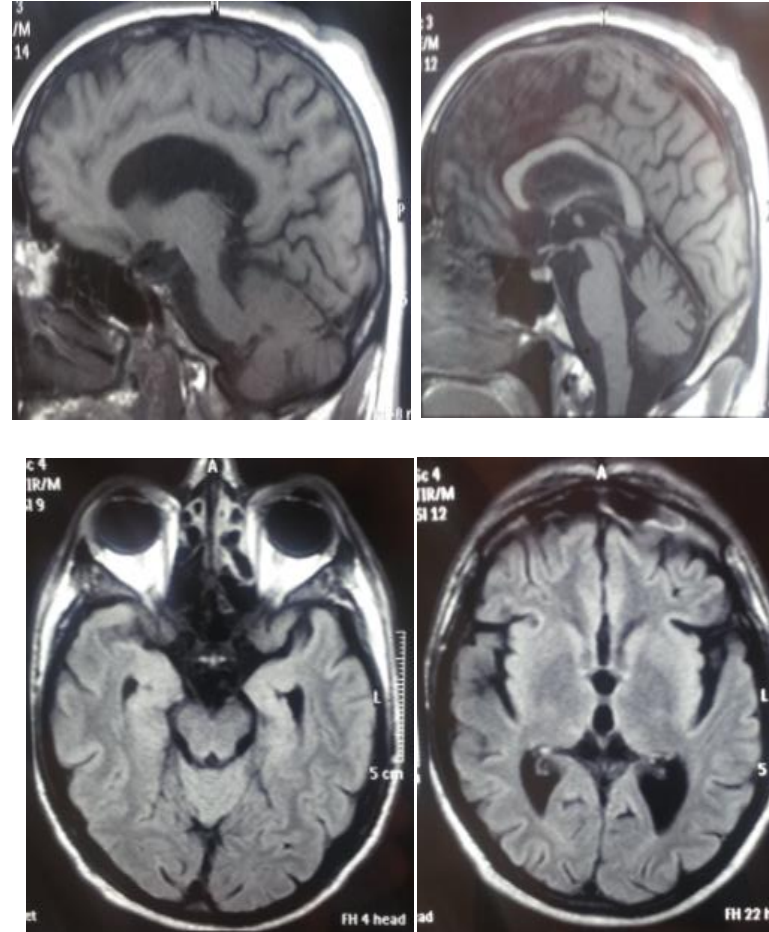
MMS 23/30 Mattis 112/144

Examen neurologique:

Surdité congénitale

nystagmus isolé

« chutes » inexplicées

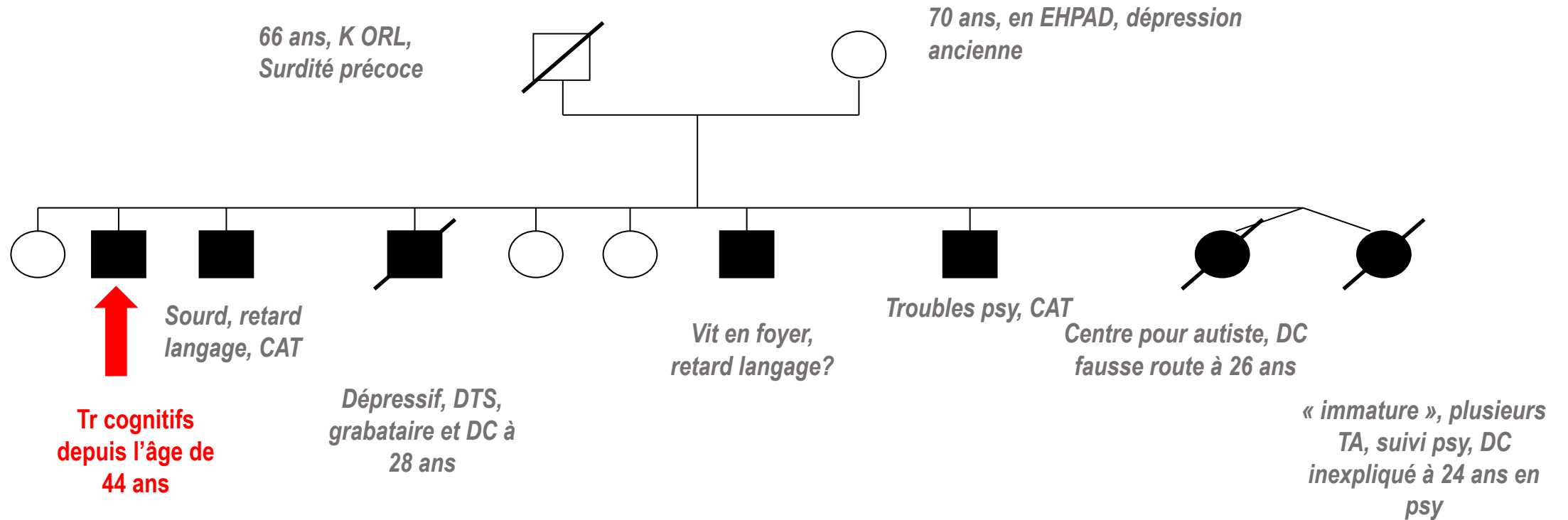


PL normale

Xq fra –

Recherche cytopathie -

Plainte cognitive précoce



Plainte cognitive précoce

2005: évaluation 1

44 ans

Ouvrier BTP

Niveau étude primaire

Plainte cognitive (de l'épouse):

Désintérêt, peu d'affect

Poste professionnel adapté plusieurs fois sans succès

Autonome pour les actes de la vie quotidienne

Conduit

MMS 23/30 Mattis 112/144

Examen neurologique:

Surdité congénitale

nystagmus isolé

« chutes » inexplicées

2008:

47 ans

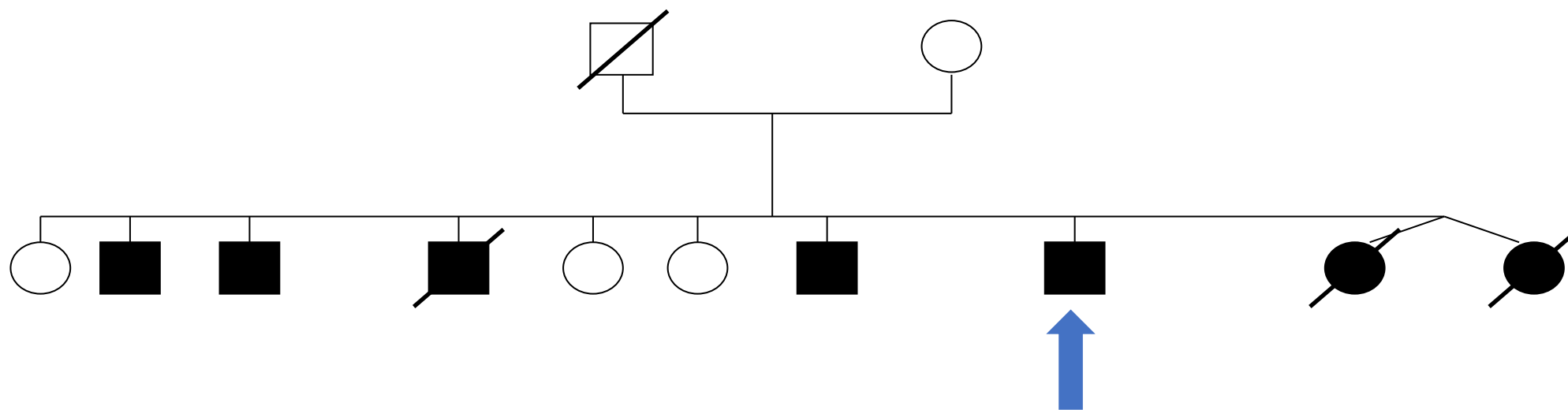
Seul

Tutelle, **suivi psychiatrique**

MMS 27/30

Mattis 116/144

Examen neurologique: inchangé

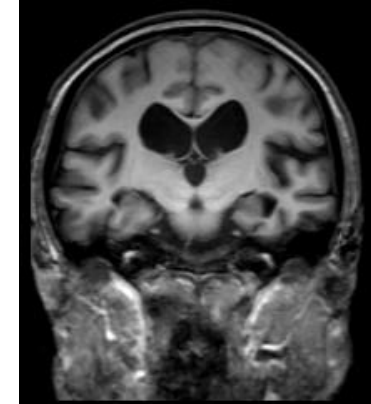
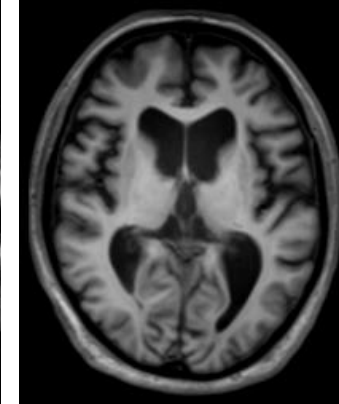
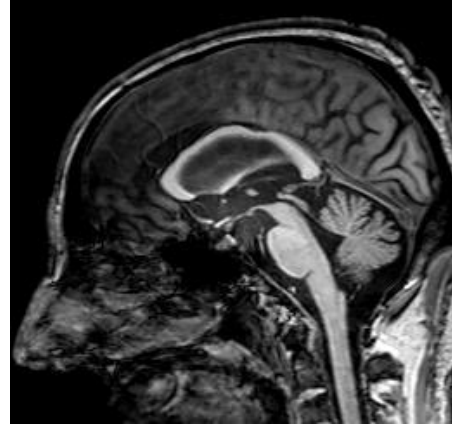


35 ans, Schizophrénie avec déficit intellectuel.
Vit en foyer depuis l'âge de 10 ans
Marche instable, fausses routes, dysarthrie
Syndrome cérébelleux, parésie de la verticalité du regard,
poursuite saccadique.

Plainte cognitive précoce

2005: évaluation 1

44 ans
Ouvrier BTP
Niveau étude primaire
Plainte cognitive (de l'épouse):
Désintérêt, peu d'affect
Poste professionnel adapté plusieurs fois sans succès
Autonome pour les actes de la vie quotidienne
Conduit
MMS 23/30 Mattis 112/144
Examen neurologique:
Surdité congénitale
nystagmus isolé
« chutes » inexplicables (catatonies)



2008:

47 ans
Seul
Tutelle, suivi psychiatrique
MMS 27/30
Mattis 116/144
Examen neurologique: inchangé

2012:

51 ans
Fausse routes
Paralysie verticalité regard
Ataxie cérébelleuse
Myoclonies

Délai !!!

Psychose « organique »



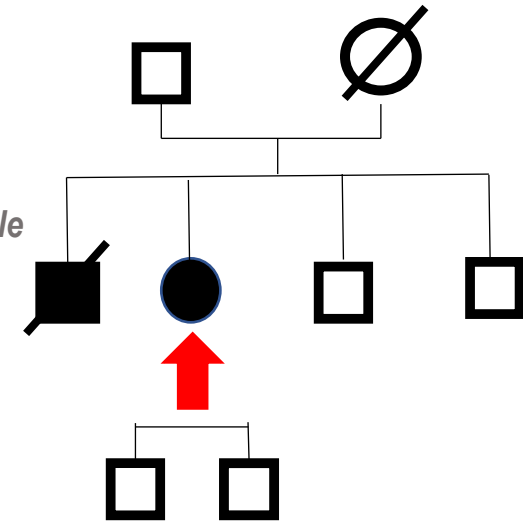
- 48 ans
- **Psychose puerpérale sévère (G2P2)**
- 2008: syndrome cérébelleux, troubles de la déglutition, MAI, chutes
- IRM: hypersignaux SB periventriculaires

Psychose « organique »



- 48 ans
- **Psychose puerpérale sévère (G2P2)**
- 2008: syndrome cérébelleux, troubles de la déglutition, MAI, chutes
- IRM: hypersignaux SB périventriculaires

Frère: retard mental, dystonie focale





Séquençage du gène NPC 1:

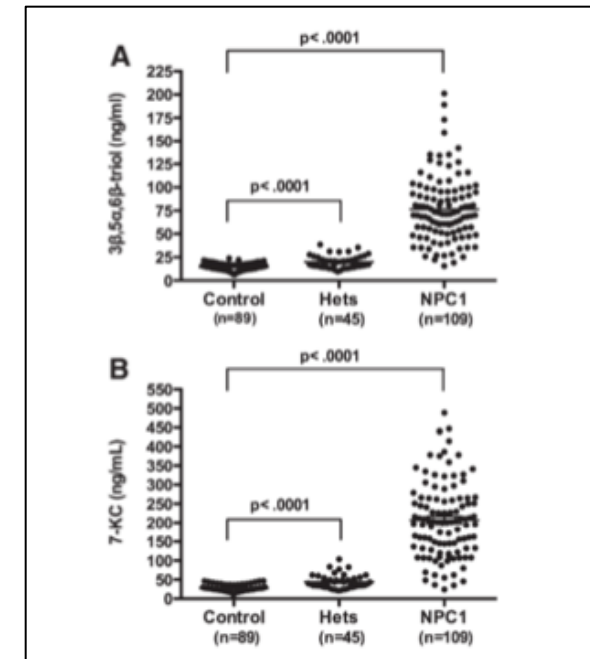
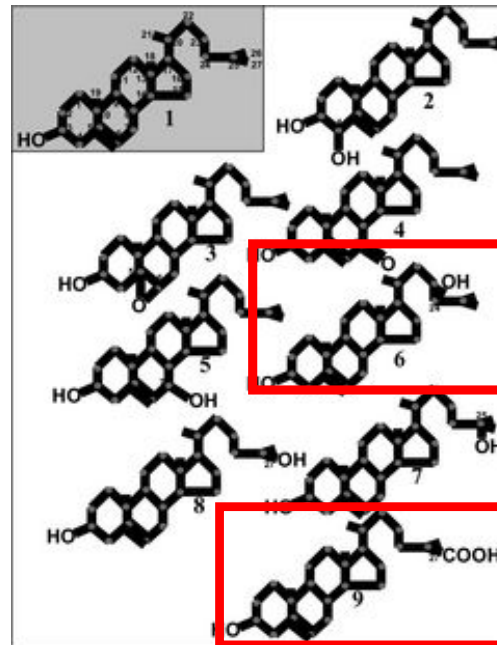
Mutation C.2861 C>T hétérozygote (p.Ser 954 Leu)

Mutation C.3182 T>C hétérozygote (p.Ile1061 Thr)

Nouveaux biomarqueurs

1. Les oxystérols plasmatiques:

- 7-ketocholesterol (<70nmol/L)
- 7-ketocholesterol /cholestane-bêta-triol (< 30 nmol/L)

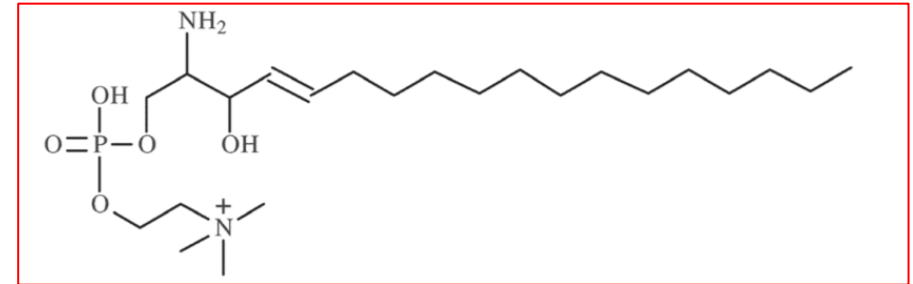


[Jiang X¹](#), [Sidhu R](#), [Porter FD](#),..... [Ory DS](#).

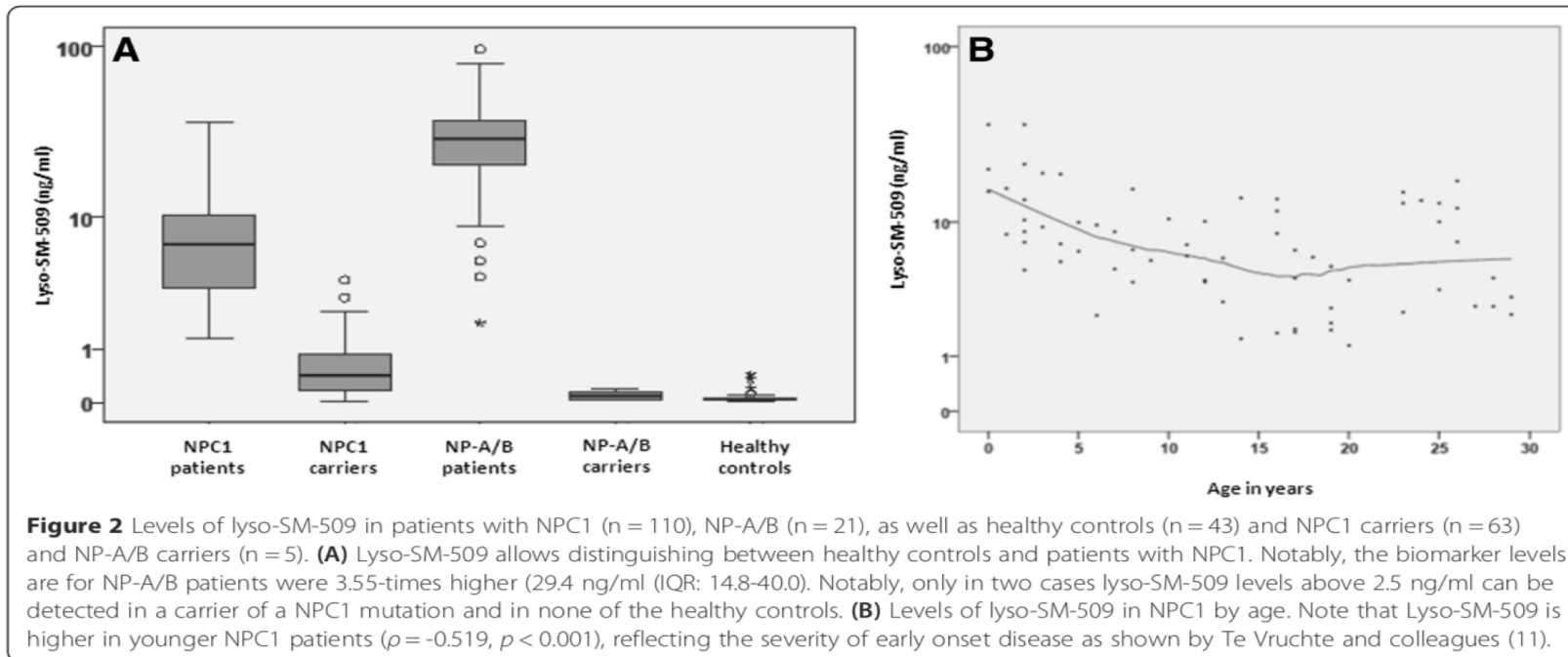
A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma.

[J Lipid Res.](#) 2011 Jul;52(7):1435-45.

2. Les Lysosphingolipides



Lysosphingomyeline SM 509



- [Giese et al., 2015](#)



[Pr Anheim](#)



Algorithm for recessive cerebellar ataxia

Age of onset of ataxia*
Speed of progression*
Ophthalmic signs
Ocular movement disorders
Movement disorders
Cortico-spinal tract
Cognitive & psychiatric
Neurological
Musculo-skeletal
Visceral & gastrointestinal
Skin
Miscellaneous
Neuroimaging data
Electro-myography
Biomarker evidence





Algorithm for recessive cerebellar ataxia

Age of onset of ataxia*
Speed of progression*
Ophthalmic signs
Ocular movement disorders
Movement disorders
Cortico-spinal tract
Cognitive & psychiatric
Neurological
Musculo-skeletal
Visceral & gastrointestinal
Skin

Miscellaneous
Neuroimaging data
Electro-myography
Biomarker evidence



Algorithm for recessive cerebellar ataxia

Age of onset of ataxia*

Speed of progression*

Ophthalmic signs

Ocular movement disorders

Movement disorders

Cortico-spinal tract

Cognitive & psychiatric

Neurological

Musculo-skeletal

Visceral & gastrointestinal

Skin

Miscellaneous

Neuroimaging data

Electro-myography

Biomarker evidence



Algorithm for recessive cerebellar ataxia

- **Ocular movement disorders**

Diplopia / strabismus
Gaze evoked nystagmus
Hypometric saccades
Oculomotor apraxia/Oculocephalic dissociation
Progressive external ophthalmoplegia
Saccades of elevated latencies
Slow saccades
Tonic upgaze
Vertical supranuclear gaze palsy



Algorithm for recessive cerebellar ataxia

- Ocular movement disorders
 - Oculomotor apraxia/Oculocephalic dissociation

DEFINITIONS

Ocular motor apraxia is an autosomal recessively inherited disease (type 1 known as AOA1 and type 2 known as AOA2)

•AOA1: ocular motor examinations reveal prolonged saccades that may imitate slow saccades but that are in fact hypometric.

•AOA2: ocular motor examination reveals hypometric saccades with a typical staircase pattern often accompanied by compensatory head thrust movements.

Oculocephalic dissociation signs occur during head rotation, the head reaches the target before the eyes, which lag.



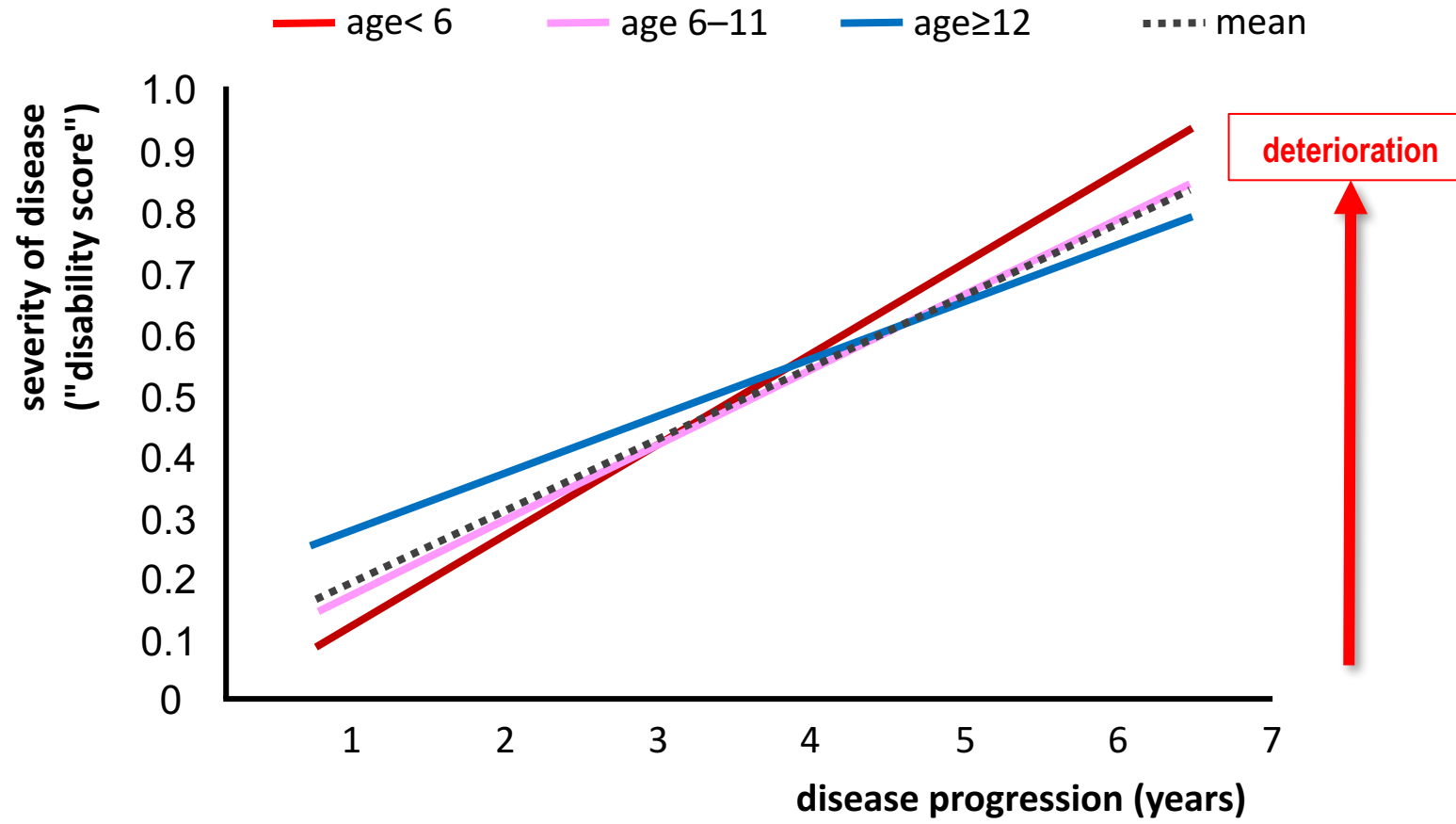
Results

Rank		Score
1	Niemann-Pick disease Type C (NP-C)	28

***Note:** Scores below 20 might be less reliable. We strongly suggest to refine your algorithm.

2	Wilson disease (WD)Refine	18
	Infantile neuroaxonal dystrophy-1 (INAD)Refine	18
3	Sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoplegia (SANDO)Refine	14

PROGRESSION OF DISEASE DUE TO AGE OF ONSET



4. Richardson syndrome +

- 2007:
- Me M. 59 ans
- syndrome extra pyramidal axial d'apparition progressive
- Syndrome bulbaire dysarthrie hypophonique troubles de la déglutition
- Diagnostic: SR
- Essai dopathérapie

4. Richardson syndrome +

- 2007:
- Me M. 59 ans
- Syndrome extra pyramidal axial d'apparition progressive
- Chutes, fractures
- Syndrome bulbaire: dysarthrie hypophonique, nasonnée, troubles de la déglutition
- Diagnostic: SR
- Essai dopathérapie



- 2009:
- Apparition d'un syndrome cérébelleux
- POM
- Syndrome frontal
- Démence (Mattis 116/144)
- Pas de dysautonomie – myoclonies

4. Richardson syndrome +

- 2007:
- Me M. 59 ans
- Syndrome extra pyramidal axial
d'apparition progressive
- Chutes, fractures
- Syndrome bulbaire: dysarthrie
hypophonique, nasonnée,
troubles de la déglutition
- Diagnostic: SR
- Essai dopathérapie

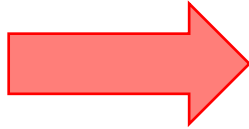


- 2009:
- Apparition d'un syndrome cérébelleux
POM
- Syndrome frontal
- Démence (Mattis 116/144)
- Pas de dysautonomie – myoclonies

Absence d'antécédents familiaux
splénomégalie

4. Richardson syndrome +

- 2011:
- Aggravation de l'ataxie et du syndrome akinéto-rigide
- Apparition de mouvements choréiques
- Syndrome pyramidal
- Syndrome frontal
- MMS 21/30

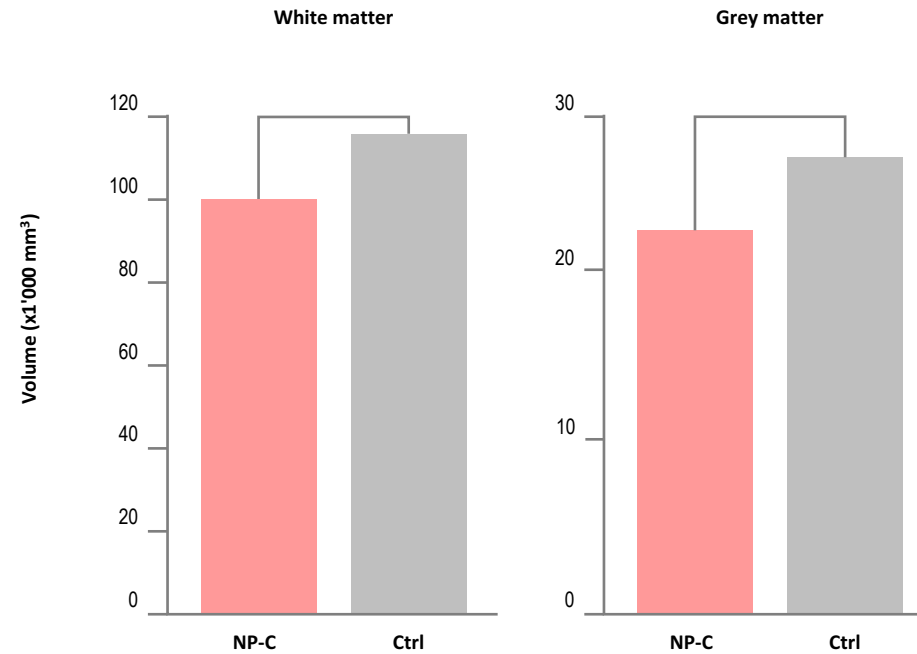


Séquençage du gène NPC 1:

Mutation C.1843 C>T hétérozygote
Mutation C.3019 C>G hétérozygote

IRM et NPC

- Accumulation de GM2, GM3 dans la substance blanche et grise
- **Diminution de volume des substances blanches et grises**
- **Atrophie du cervelet** corrélée aux troubles occulo-moteurs et à la sévérité de l'ataxie
- **L'atrophie du protubérantielle est corrélée au degré d'atteinte occulo-motrice**



brain matter volumes, NP-C n=10, controls n=17, ** p<0.0001

Walterfang et al. in Mol Genet Metabol (2013)

Walterfang et al. in Am J Neuroradiol (2011)

Walterfang et al. in Eur J Neurol (2011)

Miglustat (Zavesca®)

Objectif : stabilisation de la symptomatologie neurologique

Mécanisme d'action : Traverse la barrière hémato-encéphalique

Imino-sucre qui inhibe de façon compétitive la **glycosyl céramide synthetase**

Catalyseur de la première étape de synthèse des glycosphingolipides

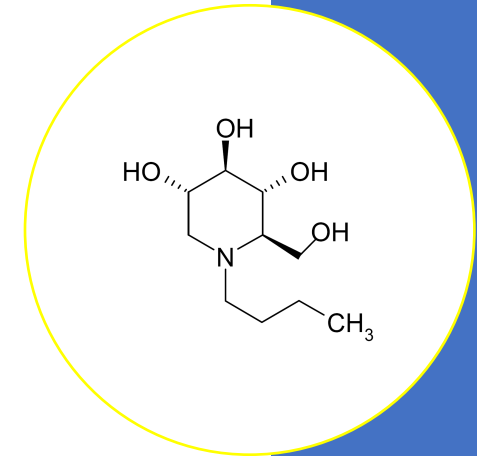
1/ Diminution des gangliosides neurotoxiques

2/ Modulation de l'homéostasie calcique intracellulaire

3/ Prolongation de la survie chez l'animal (Zervas et al., 2001)

4/Essais cliniques: prospectif (Patterson et al. 2007; 2008)

Etude de cohorte rétrospective (Pineda et al., 2008)

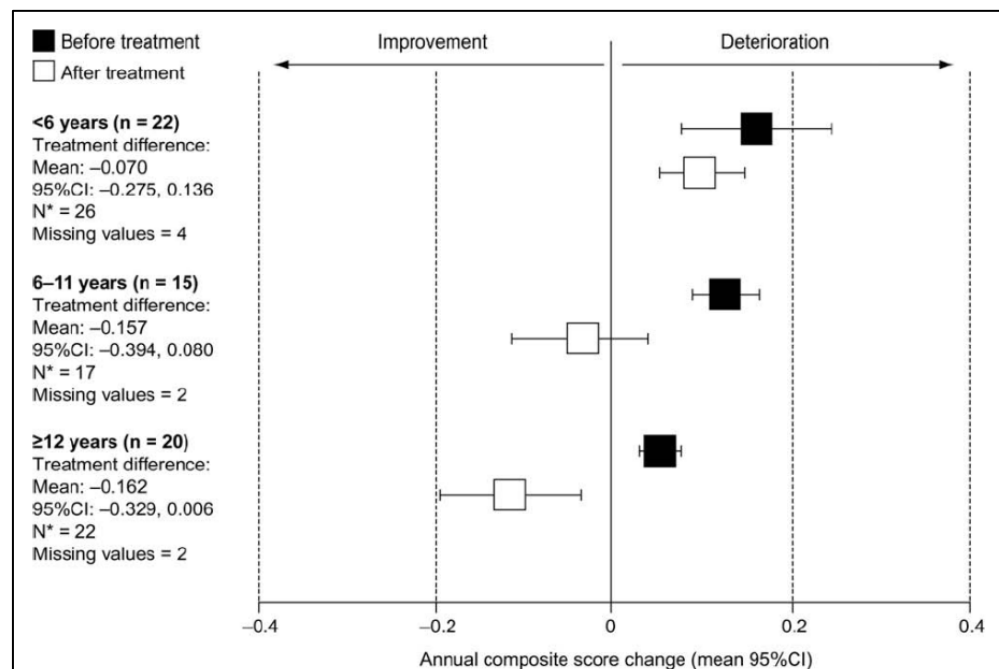
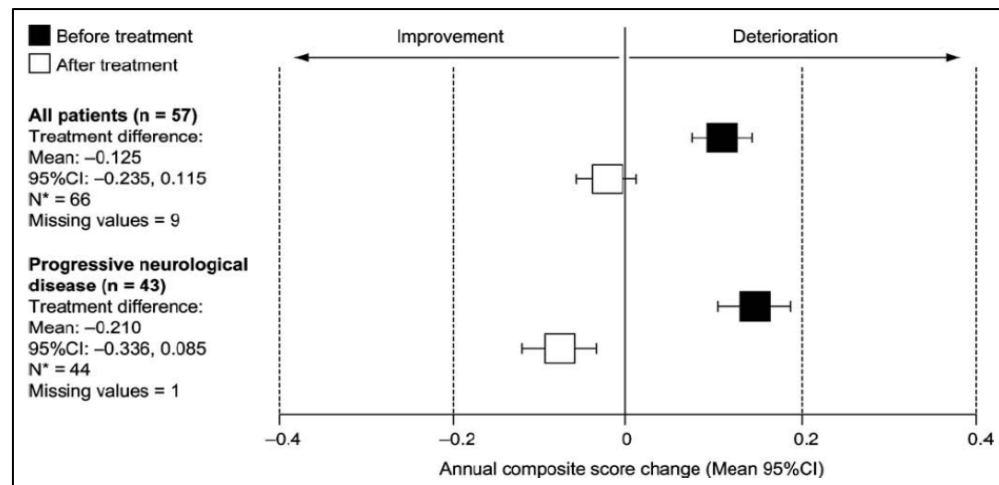


Stabilisation du handicap moteur

patients who received miglustat for at least 12 months (n=19) and showed improvement or stability	
improved or stable ...	after 12< months
swallowing	79%
ambulation SAI	90%
cognition MMSE	78%
HSEM- α	61%
disease stability	68%

Wraith et al. in Mol Genet Metab (2010)

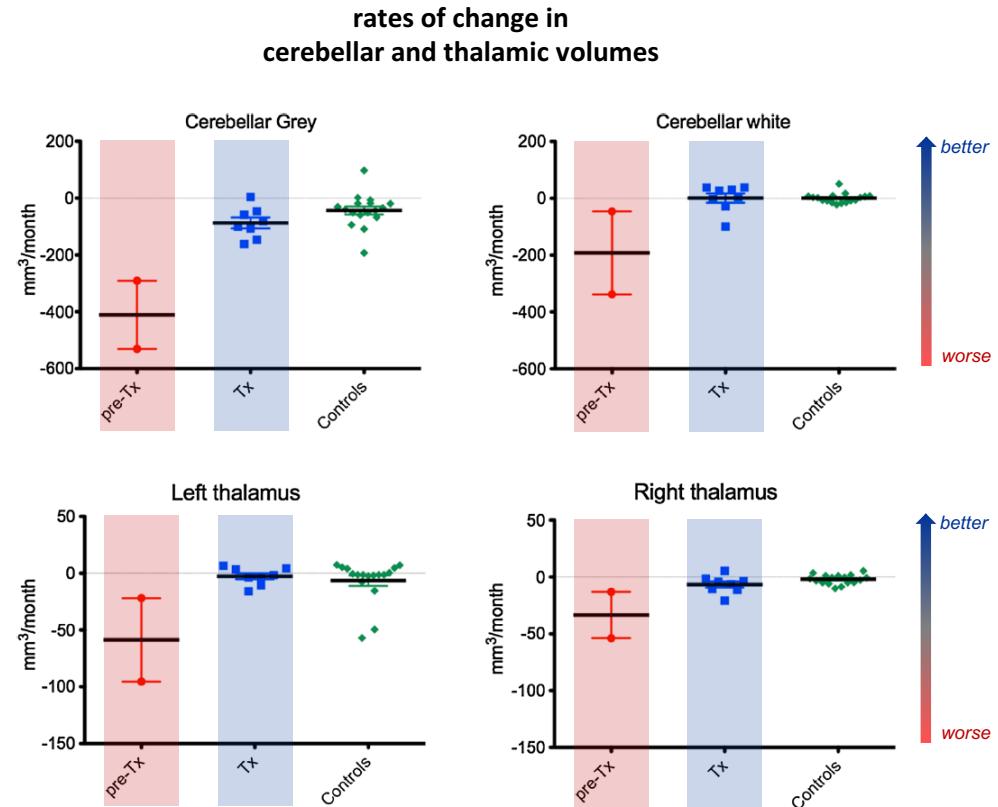
- *Pineda et al. in Mol Genet Metabol (2009)*



Longitudinal treatment effects on brain volumes in adult-onset NP-C

Effet protecteur sur les volumes cérébraux du cervelet et du thalamus:

- Diminution de 21 % de la perte de volume cérébelleuse (SG)
- Stabilisation volumétrique de la SB
- Diminution de la perte volumétrique du thalamus x 10



Take Home Messages



Conclusion

Variabilité phénotypique:
Nouveaux outils

Table 1 Clinical patient groups with an increased risk of Niemann-Pick disease type C (NP-C)

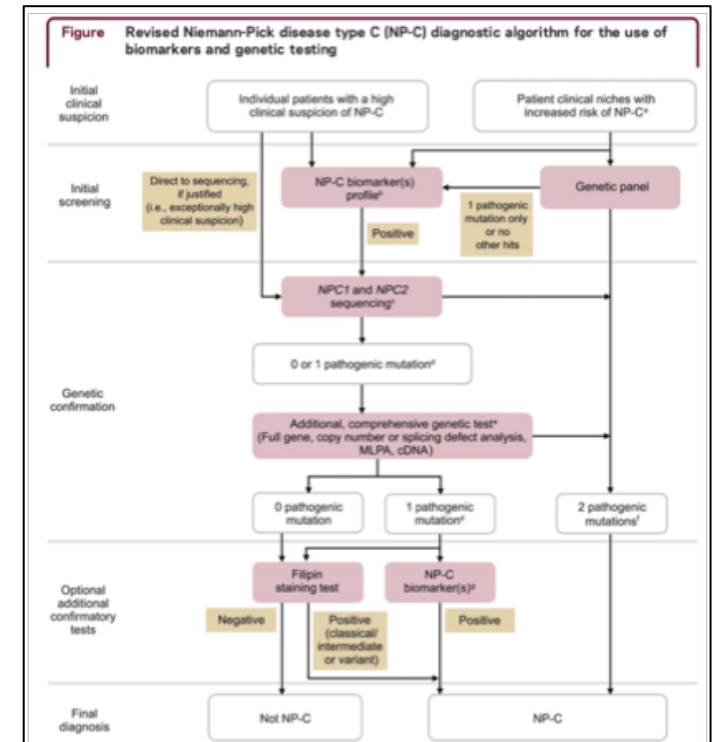
Clinical patient group with an increased risk of NP-C	Signs to look out for
Ataxia	Early-onset ataxia (onset <40 years of age) "Ataxia plus": VSSP, dystonia; cognitive decline; atypical psychiatric disturbances; optional extensor plantar reflexes rather than genuine spastic paraparesis; as well as mental retardation Ataxia without neuropathy Ataxia of unknown etiology
Intellectual disability and developmental delay	Visceral signs, e.g., (hepato-)splenomegaly Subtle movement dysfunction (ataxia/dystonia), VSSP
Cognitive impairment and early-onset cognitive decline	<40 years of age, neurologic signs (e.g., ataxia, VSSP, dystonia)
Dystonia	Generalized dystonia <40 years of age "Dystonia plus": VSSP, cognitive decline, or psychiatric disturbances
Frontotemporal dementia	<40 years of age
Atypical schizophrenia/early-onset psychosis	Treatment resistance Neurologic signs (e.g., ataxia, VSSP, dystonia) Organic features: visual hallucinations, comorbid cognitive impairment
Visceral symptoms in the pediatric population	Isolated infantile splenomegaly or cholestasis or hepatosplenomegaly or fetal/neonatal ascites and neurologic signs (e.g., ataxia, VSSP, dystonia)

Abbreviation: VSSP = vertical supranuclear saccade palsy.



Raccourcir le délai diagnostique (5 ans)

Accès rapide au séquençage NPC 1 +++++



Améliorer les connaissances sur le traitement dans les formes tardives

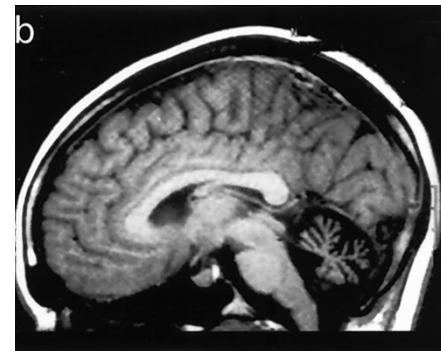
- [Patterson et al., Neurology clinical practices, 2016](#)

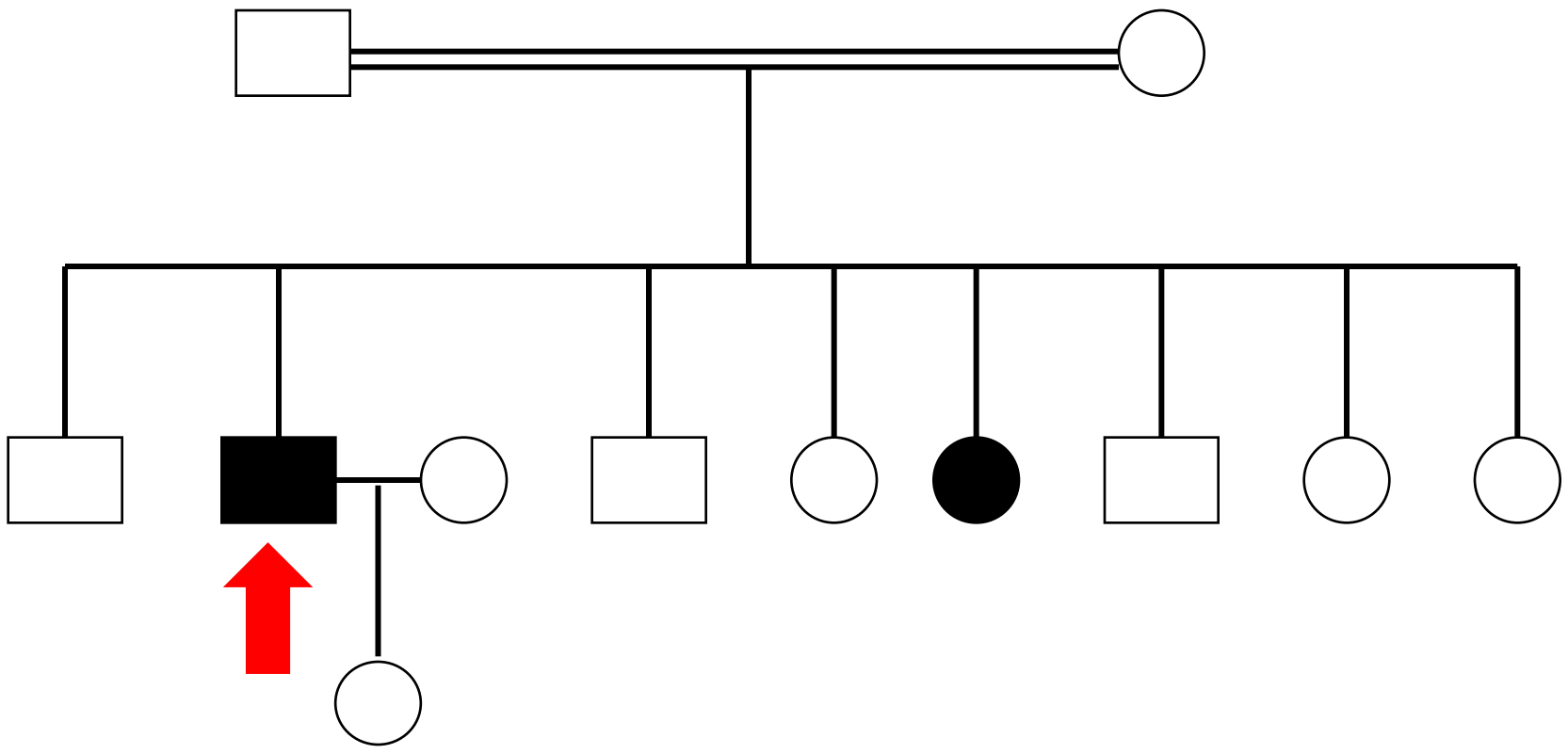
Ataxie, retard mental ...



- 27 ans
- Retard mental discret
- Epilepsie temporale (quelques crises dans l'enfance)
- Syndrome cérébelleux depuis l'enfance
- Pas de signe extra-neurologique

IRM





Diagnostic génétique: **ATAXIE par déficit en CoEQ10 / ARCA 2**

- Mutation homozygote faux sens p.G615D
- Gène = CABC 1/ ADCK 3 (aarF-domain-containing kinase 3)
- Protéine mitochondriale impliquée dans la synthèse du CoE Q10
- Variabilité phénotypique en fonction du pourcentage de déficit entre le muscle/ SNC
- ✓ Traitement substitutif par Coenzyme Q10: idébénone 45 mg/jour
- ✓ **Régression de l'ataxie ++**

[Lagier-Tourenne C¹, Tazir M, López LC, Koenig M. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency Am J Hum Genet. 2008 Mar;82\(3\):661-72.](#)

[M. Anheim et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management Neurogenetics \(2010\) 11:1–12](#)

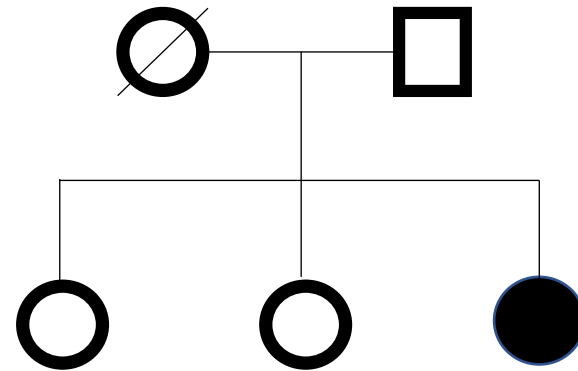
[O. Musumeci et al. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency Neurology 2001;56:849–855](#)

SUJETS AGES (1)



- Ataxie progressive pure depuis l'âge de 58 ans
- Absence de signe extra neurologique
- Retentissement fonctionnel modéré (aucune chutes)

DC 51 ans



Démarche « ataxo-spastique »



- *Consultation pluridisciplinaire neurogénétique*
- *Consultation pluridisciplinaire neurométabolique*

Ataxies N= 400
Familles N= 240

50 % diagnostic positif

1. Dominant?

- SCA 1,2,3,6,7,17
- NGS (50 gènes)
- Whole Exome
- Genome

2. Récessif ?

- FRIEDREICH?
- NGS (44 gènes)
- Whole exome
- Genome

Projet:
Puce commune
(200 gènes)
Dont NMETAB

5 NPC 1+

Algorithme clinique tout au long de l'analyse

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques (âge de début, particularités cliniques, morphologiques et électrophysiologiques), biologiques et moléculaires des principales ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (les maladies métaboliques exclues à quelques exceptions près), classées selon la topographie de l'ataxie et les caractéristiques de la neuropathie périphérique éventuellement associée.

Clinical (age at onset, distinctive clinical, morphological and electrophysiological signs), biological and molecular characteristics of the main autosomal recessive cerebellar ataxias (most inherited metabolic disorders excluded), classified according to the topography of the ataxia and the characteristics of the peripheral neuropathy that may be associated with the phenotype.

Maladie	Âge de début (moyenne)	Particularités	Biologie	Gène	Protéine
<i>Syndrome cérébelleux pur (ataxie d'origine purement cérébelleuse, éventuellement associé à d'autres signes)</i>					
ARCA1	Début tardif : 32 ans (17–46)	Ataxie pure, début tardif, hyperréflexie ostéo-tendineuse	–	SYNE1	SYNE1
ARCA2	4 ans (1–11)	Hétérogénéité : retard mental, neuropathie axonale, stroke-like, épilepsie, hyperréflexie ostéo-tendineuse	Parfois élévation des lactates ou abaissement CoQ10	ADCK3 (CABC1)	ADCK3
MSS	Naissance	Cataracte bilatérale congénitale, myopathie, retard de croissance et psychomoteur	CPK élevées	SIL1	SIL1
<i>Syndrome spino-cérébelleux et polyneuropathie sensitive</i>					
FRDA	16 ans (2–60)	Ondes carrées, ganglionopathie, pas d'atrophie cérébelleuse	–	FXN	Frataxine
Sando	20–60 ans	Hétérogénéité : ophtalmoparésie, ganglionopathie, ptosis, myoclonies	–	POLG	Polymérase gamma
IOSCA	Vers 1 an	décrit en Finlande	–	Twinkle	Twinkle
AVED	17 ans (2–50)	Friedreich-like, rétinite pigmentaire, tremblement du chef	Vitamine E effondrée	alpha-TTP	Alpha-TTP
ABL	Naissance	Vomissements, diarrhées, stéatorrhée néo-nataux	Cholestérol, triglycérides et vitamines A, D, E, K abaissés, abetalipoprotéïnémie acanthocytose	MTP	MTP
<i>Syndrome cérébelleux et polyneuropathie sensitivo-motrice</i>					
AT	Avant 5 ans	Télangiectasies, infections récurrentes et prédisposition aux cancers	AFP élevée, déficit en immunoglobulines, translocations (caryotype)	ATM	ATM
ATLD	Entre 1 et 6 ans		–	MRE11	MRE11
AOA1	7 ans (1–20)	Hypométrie des saccades, neuropathie axonale sensitivo-motrice sévère	Hypercholestérolémie LDL et hypoalbuminémie, CoQ10 parfois abaissé dans le muscle	APTX	Aprataxine
AOA2	15 ans (7–25)	Apraxie oculomotrice	AFP élevée	SETX	Senataxine
SCAN1	13–15 ans	Neuropathie axonale		TDP1	Tyrosyl-ADN-phosphodiesterase
ARSACS	2 ans (jusqu'à 12 ans)	Ataxo-spastique, hypertrophie fibres myélinisées (fond d'œil), neuropathie axono-myélinique		SACS	Sacsine

CoQ10 : coenzyme Q10 ; CPK : creatine phosphokinase ; AFP : alphafoetoprotéine ; ARCA1 : ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 1 ; ARCA2 : ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 2 ; MSS : syndrome de Marinesco-Sjögren ; FRDA : maladie de Friedreich ; Sando : neuropathie sensitive ataxiante avec dysarthrie et ophtalmoplégie ; IOSCA : ataxie spino-cérébelleuse de début infantile ; AVED : ataxie avec déficit en vitamine E ; ABL : abetalipoprotéïnémie ; AT : ataxie télangiectasie ; ATLD : *ataxia telangiectasia-like disorder* ; AOA1 : ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 ; AOA2 : ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 ; ARSACS : ataxie spastique autosomique récessive de Charlevoix-Saguenay.

Table 1 – Autosomal dominant cerebellar ataxias: molecular classification and main genetic and clinical features.
Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes : classification moléculaire et manifestations cliniques et génétiques principales.

Disease name	Location	Gene or locus	Mutations	Localisation of the mutation	Key symptom in addition to cerebellar ataxia
Identified genes					
Polyglutamine expansions					
SCA1	6p23	ATXN1	CAG repeat	5'coding	Multisystem involvement: spasticity
SCA2	12q24	ATXN2	CAG repeat	5'coding	Multisystem involvement: slow saccades, PNP, resting tremor, myoclonus, dementia
SCA3	14q24.3–q31	ATNX3	CAG repeat	3'coding	Multisystem involvement: diplopia, gaze-evoked nystagmus, bulging eyes, PNP, pyramidal signs, parkinsonism, dystonia, rigidity, limb pain
SCA6	19p13	CACNA1A	CAG repeat	3'coding	Almost pure
SCA7	3p21.1–p12	ATXN7	CAG repeat	5'coding	Retinal degeneration, pyramidal signs
SCA17	6q27	TBP	CAG repeat	5'coding	Multisystem involvement: dementia, behavioural changes, psychiatric symptoms, spasticity, parkinsonism, dystonia, chorea
DRPLA	12p13.31	ATN1	CAG repeat	Central coding	Multisystem involvement: dementia, seizures, myoclonus, chorea, dystonia
SCA8	13q21	ATXN8OS/ATXN8	Bidirectional transcribed CTG and CAG repeat	3' UTR ATXN8OS; ORF ATXN8	Pure