

Ataxie Telangiectasie

1. L'ataxie-télangiectasie est une pathologie génétique de la réparation de l'ADN qui associe des anomalies neurologiques du cervelet entraînant une démarche instable (ataxie), une dilatation des tout petits vaisseaux sanguins (télangiectasie), visibles au niveau du blanc de l'œil et de la peau, un déficit immunitaire primitif qui peut être variable mais qui atteint généralement les réponses immunitaires cellulaires (lymphocyte T) et anticorps (hypo- ou agammaglobulinémie), des lésions cutanées granulomateuses chez certains patients (qui peuvent être très difficiles à traiter) et une prédisposition aux cancers (essentiellement lymphomes).

2. Mode de révélation le plus fréquent : infections aiguës et/ou chroniques des voies aériennes supérieures et inférieures sur terrain neurologique, cutané et éventuellement lors d'une complication cancéreuse. Tous les patients AT n'ont pas forcément un DIP. Une évaluation fine et régulière par un référent en immunohématologie est donc nécessaire (voir site internet www.ceredih.fr)

3. Diagnostic basé sur dosage de l'alpha foetoprotéine, du bilan immunitaire et de la recherche de la mutation dans le gène ATM

4. Sur le plan thérapeutique : la plupart des DGS présentant un DIP auront besoin d'antibiotiques préventifs quotidiens et souvent également d'une substitution par immunoglobulines. Un suivi dans un centre de compétence immunohématologie du réseau CEREDIH (voir site internet www.ceredih.fr).

5. En cas de cancers, il faut référer ces patients dans les centres experts car il faudra adapter les types et doses de chimiothérapies.

6. Dépistage de l'AT dans la famille (rôle du statut hétérozygote chez les femmes apparentées dans la survenue de cancers du sein).

Prise en charge diagnostique, thérapeutique et suivi dans un centre hospitalier compétent en immunologie-hématologie (réseau du centre de référence CEREDIH, voir site internet : www.ceredih.fr)

DÉFINITION

L'ataxie-télangiectasie est une pathologie génétique de la réparation de l'ADN qui associe :

- Des anomalies neurologiques du cervelet entraînant une démarche instable (ataxie) ;
- Une dilatation des tout petits vaisseaux sanguins (télangiectasie), visibles au niveau du blanc de l'œil et de la peau ;
- Un déficit immunitaire primitif qui peut être variable mais qui atteint généralement les réponses immunitaires cellulaires (lymphocyte T) et anticorps (hypo- ou agammaglobulinémie) ;
- Des lésions cutanées granulomateuses chez certains patients (qui peuvent être très difficiles à traiter)
- Une prédisposition aux cancers (essentiellement lymphomes).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le premier symptôme présenté est généralement l'ataxie, un terme médical utilisé pour décrire une démarche instable. Les enfants présentant un syndrome d'ataxie-télangiectasie peuvent vaciller quand ils sont debout ou assis, et tituber ou chanceler en marchant. Ce symptôme est généralement la conséquence d'anomalies neurologiques affectant le cervelet, une partie du cerveau qui contrôle l'équilibre.

L'ataxie-télangiectasie devient décelable quand l'enfant commence à marcher, généralement entre 12 et 18 mois. Le diagnostic spécifique d'ataxie-télangiectasie peut être difficile à établir initialement. Ultérieurement, d'autres symptômes neurologiques peuvent apparaître : anomalies des mouvements oculaires, comme un nystagmus (mouvements saccadés des yeux) et une apraxie oculomotrice (difficultés d'exécuter des mouvements volontaires des yeux).

Les patients peuvent également manifester des troubles du contrôle des muscles responsables de l'élocution (dysarthrie) et de la déglutition responsable de fausses routes. Plus tard, ces enfants ont une mobilité réduite voire nulle et d'importantes difficultés d'élocution contrastant avec des fonctions cognitives et une intelligence globalement conservée.

Les télangiectasies

Les télangiectasies apparaissent en général après l'ataxie. Elles ne sont pas associées à des pathologies ou à des complications spécifiques.

Déficit Immunitaire

Il est retrouvé dans environ 50 % des patients. L'ataxie-télangiectasie se caractérise aussi par une augmentation de la susceptibilité aux infections mais il peut parfois passer relativement inaperçu cliniquement. Chez certains patients, il s'agit d'une caractéristique dominante de la maladie.

Les infections sont en général celles que l'on observe chez les patients ayant une hypo-agammaglobulinémie (infections des voies aériennes supérieures et inférieures causées par des bactéries ou des virus). Généralement, il s'agit d'un DIP combiné (baisse globale des lymphocytes portée essentiellement sur les lymphocytes T et/ou baisse des taux d'immunoglobulines classiquement marquée par un déficit en IgA et IgG2, mais on voit de façon non rare d'authentiques syndromes Hyper-IgM ou agammaglobulinémie globale).

Néoplasies

Les patients atteints d'AT présentent un risque plus élevé de développer certains cancers, particulièrement les cancers du système immunitaire, comme les lymphomes et les leucémies, mais également des cancers solides (sein, estomac). Des études du CEREDIH ont montré que cela concerne environ 20 % des patients atteints d'AT.

Une autre particularité est liée à la grande fragilité des cellules des patients aux thérapeutiques anticancéreuses telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, ce qui doit être pris en compte dans le traitement de ces patients, qui doivent absolument être confiés à des centres

hautement spécialisés et experts.

Autres manifestations

Les troubles de la déglutition peuvent également contribuer aux infections pulmonaires à cause du passage d'aliments solides ou liquides dans la trachée au lieu de l'œsophage (« fausse route »), ce qui peut être aggravé par des surinfections bactériennes.

Sur le plan cutané, des taches café-au-lait multiples sont visibles et des lésions granulomateuses qui peuvent apparaître soit d'emblée soit au cours de l'évolution (ces éléments doivent orienter vers une AT ou une autre pathologie de réparation de l'ADN)

Élévation du taux sanguin d'alpha-fœtoprotéine qui oriente fortement vers l'AT (en l'absence de causes classiques qu'il faut éliminer auparavant)

Il existe des formes dites relativement atténuées avec révélation essentiellement neurologique à l'âge adulte) mais ceci est relativement rare.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'ataxie-télangiectasie est généralement basé sur le faisceau de signes cliniques caractéristiques et les résultats des tests de laboratoire. Le diagnostic est relativement aisé chez les enfants déjà âgés et les jeunes adultes une fois l'ensemble des signes cliniques et symptômes d'AT présents. Il est en revanche plus difficile de faire le diagnostic lors de l'apparition des tout premiers symptômes.

La grande majorité des patients atteints d'ataxie-télangiectasie (> 95 %) présentent une augmentation du taux sérique de l'alpha-fœtoprotéine dès les premiers mois de vie.

Les personnes atteintes d'ataxie-télangiectasie peuvent également présenter une augmentation de la fréquence des cassures spontanées des chromosomes ainsi qu'une augmentation de la fréquence des remaniements chromosomiques. Ces anomalies surviennent généralement à proximité des gènes essentiels pour la fonction lymphocytaire, comme les gènes des immunoglobulines et ceux des récepteurs d'antigène des lymphocytes T. La fréquence des cassures chromosomiques est augmentée quand les lymphocytes T sont exposés à des rayons X ou à de la chimiothérapie. Il s'agit d'un test spécialisé permettant de diagnostiquer l'ataxie-télangiectasie.

Le diagnostic formel est apporté par l'identification des mutations dans le gène qui code pour la protéine ATM (Ataxie-Télangiectasie Muté).

TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

L'AT est une maladie héréditaire associée à un caractère autosomique récessif (elle touche donc autant les filles que les garçons). Le gène responsable de l'ataxie-télangiectasie a été identifié sur le bras long du chromosome 11. Il code pour une protéine qui joue un rôle majeur dans la réparation de l'ADN (matériel génétique présent dans les chromosomes). Un diagnostic prénatal est donc possible et peut être proposé dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

A noter que les femmes susceptibles de porter une copie mutée du gène (femmes apparentées à un patient AT, comme les mamans d'un patient et/ou une grand-mère ou une tante) peuvent voir leur risque de développer un cancer du sein accru par rapport à celui de la population générale.

TRAITEMENT

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de l'AT, la prise en charge est donc essentiellement symptomatique et préventive des infections.

Le suivi doit être assuré par une équipe multidisciplinaire comportant plusieurs médecins spécialistes (immunohématologie, neurologie, nutritionniste, dermatologue, pneumologue, rééducation physique, ...), de spécialistes (infirmières, ergothérapeute, kinésithérapeute, ...)

Si absence de DIP, pas de traitement préventif des infections.

Si DIP humoral, proposer au moins une antibioprophylaxie (par ex : par BACTRIM) et le cas échéant, une substitution par Ig (IV domicile/hôpital ou SC domicile).

En cas de suspicion d'infection, il est important d'obtenir rapidement un diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat. Les vaccinations dépendant du statut immunitaire du patient (se référer aux recommandations du CEREDIH).

Les troubles de la déglutition nécessitent une attention particulière. Il est préférable d'éliminer les liquides très fluides de l'alimentation des patients sujets à des épisodes de fausse route (aspiration d'aliments et de liquides dans la trachée).

Chez certains patients, il est nécessaire d'utiliser une sonde entre l'estomac et l'extérieur de l'abdomen (sonde de gastrostomie) comme voie pour l'apport de gros volumes liquidiens sans risque de fausse route.

Il faut également limiter au maximum les examens radiographiques utilisant les rayons X (radiographies standards (des poumons par ex.) mais également scanner) à cause du risque d'augmentation des cassures chromosomiques favorisant le développement de tumeurs malignes. D'une manière générale, des radiographies ne doivent être pratiquées que si leur résultat est nécessaire pour le traitement et s'il n'existe pas d'autres moyens d'obtenir les informations recherchées. Actuellement, l'échographie et l'IRM permettent d'éviter d'irradier les patients AT inutilement.

Il faut encourager les patients à entreprendre le maximum d'activités.

Il convient d'encourager les enfants à fréquenter régulièrement l'école et leur fournir une assistance pour qu'ils puissent mener une vie la plus normale possible. L'équipe responsable du traitement doit comporter des physiothérapeutes et des ergothérapeutes afin de prévenir le développement d'une raideur musculaire et de maintenir une mobilité fonctionnelle.

Des possibilités de domotique peuvent être envisagées.

PRONOSTIC MÉDICAL

En général, l'ataxie-télangiectasie évolue de manière progressive. Il faut cependant souligner que l'évolution de la maladie est assez variable et qu'il est difficile d'en prévoir l'évolution pour un patient déterminé. Même au sein d'une même famille où l'anomalie génétique est identique, certains enfants présentent essentiellement des troubles neurologiques alors que d'autres souffrent d'infections récurrentes, ou sont exempts de troubles neurologiques et d'infections récurrentes pendant de longues périodes.

Chez la plupart des patients, la maladie évolue vers une détérioration neurologique progressive. Après l'âge de dix ans, de nombreux patients sont confinés dans un fauteuil roulant. Les infections des poumons (bronchite ou pneumonie) et des sinus (sinusite) sont fréquentes et peuvent entraîner des séquelles pulmonaires si elles ne sont pas rapidement traitées.

En cas de tumeurs malignes (cancers), il est possible de proposer un traitement par chimiothérapie après discussion avec les médecins experts dans ce domaine (cf. recommandation du CEREDIH) mais à des doses et avec des médicaments adaptés.

Auteur Dr. Nizar Mahlaoui

(Unité d'immuno-Hématologie & Rhumatologie pédiatriques – Necker)