

Ataxie-Télangiectasie chez l'enfant

Guide du diagnostic
et des soins



L'APRAT remercie l'A-T Society et les médecins auteurs des notices médicales pour leur autorisation de publication et de diffusion de ce fascicule.

Notre reconnaissance va aussi aux médecins et chercheurs qui ont, avec attention et minutie, relu la version française : Jacques-Olivier BAY, Cécile BOUTEILLER, René CASSOU de SAINT-MATHURIN, Jean-Michel PEDESPAN, Marc RUIVARD, Nancy UHRHAMMER.

Jean-Michel PEDESPAN et Cécile BOUTEILLER du CHU de Bordeaux ont rédigé un avant-propos pour l'édition française de ce guide et nous les en remercions.

Traduction : Mireille RENAUD-MALLET

Version française produite par

APRAT

Association Pour la Recherche sur l'Ataxie Téléangiectasie – association Loi 1901

Téléchargeable : www.aprat.fr

1^{re} édition
Juillet 2015

© APRAT, 2015

© Toute reproduction, totale ou partielle, et toute représentation du contenu substantiel de ce livre, d'un ou de plusieurs de ses composants, par quelque procédé que ce soit, sans autorisation expresse de l'APRAT, est interdite.

Version originale produite par

Le Centre Spécialisé A-T
Nottingham City Hospital Campus
Nottingham University Hospitals NHS Trust
Professeur Malcolm Taylor
The University of Birmingham
The Ataxia-Telangiectasia Society

Téléchargeable : www.atsociety.org.uk

1^{re} édition
Octobre 2014

© The Ataxia-Telangiectasia Society, 2014



Nottingham University Hospitals 
NHS Trust

Sommaire

Avant-propos à l'édition française	4
Remerciements	5
Introduction à l'édition originale	6
Qu'est-ce que l'ataxie-télangiectasie ?	9
Diagnostic	13
Soins courants	17
Génétique clinique	20
Prise en charge respiratoire	23
Prise en charge neurologique	28
Prise en charge immunologique	34
Usage des rayons X	41
Risque lié au cancer	43
Traitement du cancer	45
Anesthésie générale	49
Prise en charge diététique	52
Prise en charge de kinésithérapie	57
Autres problèmes	60
Appendice. Radiations et A-T	63

Avant-propos à l'édition française

L'ataxie-télangiectasie est une maladie à transmission génétique autosomique récessive. Elle appartient au groupe des phacomatoses (gène ATM situé en région 11 q 22-3).

Elle se manifeste par une ataxie progressive qui débute dans les premières années de vie s'accompagnant d'une apraxie oculomotrice, de manifestations cutanées (télangiectasies, vitiligo,...), d'une sensibilité particulière aux infections et à un risque de tumeurs (leucémies, lymphomes, adénocarcinomes,...).

Le diagnostic de la maladie est, en règle générale, facile devant l'élévation de l'alphaprotéine et la mise en évidence de nombreuses cassures chromosomiques, équilibrées, concernant le plus souvent les chromosomes 7 et 14.

L'évolution et le pronostic de cette pathologie se sont modifiés ces dernières années grâce à une prise en charge adaptée des infections, du déficit immunitaire parfois associé, à la prise en charge nutritionnelle et respiratoire, à une limitation des irradiations et à une meilleure adaptation des appareillages. De nombreux adultes parviennent à avoir une qualité de vie très appréciable alors qu'aucun traitement curatif ne peut encore être proposé à ce jour. Ce fascicule est destiné à mieux connaître toutes les facettes de la maladie en apportant des informations nouvelles et en assurant une meilleure connaissance de cette pathologie grâce à sa diffusion parmi les professionnels et les familles concernées.

J.-M. Pedespan – C. Bouteiller

Remerciements

Les personnes ci-dessous ont contribué directement à la rédaction de ce document. Toutes travaillent pour Nottingham University Hospitals NHS Trust, sauf précisions contraires :

- D^r Jayesh Bhatt, Pneumopédiatre consultant
- Annette Brown, Orthophoniste
- P^r Andy Bush, Professeur de pneumologie pédiatrique, Imperial College London
- D^r Gabriel Chow, Neuropédiatre consultant
- D^r Lucy Cliffe, Pédiatre consultante
- Janet Corderoy, Kinésithérapeute
- D^r Graham Davies, Immunologue consultant, Great Ormond Street Hospital
- D^r Jon Davies, Anesthésiste consultant
- William Davis, The Ataxia-Telangiectasia Society
- D^r Michael Kastan, Directeur exécutif, Duke Cancer Institute, North Carolina (USA)
- D^r Elizabeth McDermott, Immunologue consultante
- D^r John Sandlund, Directeur médical, Leukemia and Lymphoma Clinic, St Jude Children's Research Hospital, Memphis (USA)
- D^r Mohnish Suri, Généticien clinique consultant
- P^r Malcolm Taylor, University of Birmingham
- D^r William Whitehouse, Neuropédiatre consultant

Les auteurs remercient le Professeur Michael Kastan et le Docteur John Sandlund d'avoir donné la permission d'inclure leurs recommandations de prise en charge du cancer pour les personnes atteintes d'A-T.

Introduction à l'édition originale

Ce document donne des recommandations aux professionnels sur le diagnostic et le traitement de l'ataxie-télangiectasie (A-T). L'A-T est un trouble multi-systémique complexe et progressif, provoqué par des mutations d'un seul gène. Ses manifestations les plus fréquentes sont une ataxie progressive (difficulté de coordination des mouvements), des infections rhinopharyngées, des infections des bronches et des sinus (provoquées par une déficience immunitaire) et, à partir de l'âge de trois ou quatre ans, des télangiectasies (vascularisations anormales) en forme d'étoiles dans la conjonctive ou autour des yeux. La maladie implique aussi un risque fortement accru de développer des cancers, en particulier des leucémies et des lymphomes que près d'une personne sur quatre, atteinte de la maladie, est susceptible de développer. Il y a également une probabilité de développer une maladie pulmonaire grave du fait des déficiences neurologiques et immunologiques.

Dans la mesure où l'A-T est si rare, la plupart des services de pédiatrie sont susceptibles de ne voir qu'un nombre restreint de cas, même sur une longue période, et les autres professionnels ne verront pas au cours de leur carrière plus d'un cas unique ou d'une seule famille touchée. Ils seront donc peu susceptibles d'avoir une expérience directe du traitement de la maladie et n'auront aucune possibilité de comparer des cas. Et pourtant, l'A-T est une maladie complexe, multi-systémique et nécessitant une approche multidisciplinaire. Pour que le patient puisse recevoir une prise en charge appropriée et coordonnée, il est important que chaque spécialiste ait une compréhension globale des problèmes affectant le patient sur l'ensemble du spectre de la maladie.

Le document UK Strategy for Rare Diseases [Stratégie du Royaume-Uni pour les maladies rares], publié par le ministère de la Santé du Royaume-Uni en novembre 2013, souligne la nécessité de documents tels que la présente brochure. Ce document indique : « Bien que des centres cliniques spécialisés disposent de l'essentiel de l'expertise, dans la plupart des cas, les traitements sont apportés localement : par les hôpitaux locaux, les équipes de premiers soins, les équipes de prise en charge sociale et éducative, et au domicile du patient. Par conséquent, les centres doivent avoir des protocoles établis pour partager leur expertise avec ces services locaux. Ceci nécessitera le développement de protocoles partagés pour une communication et un échange d'informations efficaces entre le centre, les équipes locales et le patient. »¹

¹ UK Strategy for Rare Diseases, Dep't of Health, novembre 2013, § 5.15, p. 24.

En France, le plan national « Maladies rares 2011-14 » vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, à développer la recherche et à amplifier les coopérations européennes et internationales.

Les familles, les associations de maladies rares et les praticiens bénéficient comme sources d'information d'outils comme :

– **ORPHANET** (www.orphanet.fr/)

Orphanet, service commun de l'INSERM, est le portail de référence en matière de documentation et d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins, tant en France qu'en Europe, et de plus en plus à l'échelon international. Il fait l'objet d'une action conjointe des 27 États-membres européens. Orphanet propose :

- un inventaire et une classification des maladies rares ;
- une encyclopédie ;
- un répertoire de services : consultations, laboratoires, projets de recherche, registres, essais cliniques, associations de patients ;
- un inventaire des médicaments orphelins ;
- des recommandations et des rapports ;
- une newsletter.

– **MALADIES RARES INFO SERVICE** (www.maladiesraresinfo.org/)

Son service d'information et de soutien est aujourd'hui reconnu comme un service de référence destiné aux personnes touchées par une maladie rare et aux professionnels du secteur sanitaire et social. L'équipe est constituée de professionnels, médecins et scientifiques, spécialistes des maladies rares. Leur activité est exclusivement dédiée à Maladies Rares Info Services.

De nouvelles activités, complémentaires du service d'information et de soutien, ont été développées, telles que le service de mise en relation des malades isolés ou celui dédié aux formations.

Maladies Rares Info Services a été soutenu en 2011 par l'AFM, l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé et le ministère de la Santé.

Établie en 1993, le Centre A-T de Nottingham, qui constitue le centre d'expertise A-T du ministère de la Santé britannique (« NHS A-T Service ») a reçu et pris en charge plus de cent enfants avec A-T, en général sur plusieurs consultations. Le service propose actuellement des consultations avec un immunologue pédiatrique, un neurologue, un généticien, un pneumologue et un kinésithérapeute respiratoire, un ophtalmologue, un kinésithérapeute, un diététicien, un ergothérapeute, un travailleur social et un psychologue. Un chirurgien orthopédiste va prochainement se joindre à cette équipe.

Pour de plus amples informations, voir le site de l'A-T Society
<http://www.atsociety.org.uk/>

L'A-T est une maladie pour laquelle beaucoup de choses sont mal connues ou incomprises. Notre compréhension de la maladie change en permanence, à l'image de nos connaissances scientifiques et médicales ainsi que des possibilités d'interventions médicales et thérapeutiques à notre disposition.

Ce guide donne des suggestions pour la prise en charge des enfants atteints d'A-T, sur la base de l'expérience clinique et des connaissances des auteurs au moment de sa rédaction.

L'adhésion aux recommandations données dans ce document ne garantira pas nécessairement le succès du résultat dans chaque cas. Ce document ne doit pas être interprété comme incluant toutes les méthodes appropriées de prise en charge ou comme excluant d'autres méthodes de prise en charge acceptables visant les mêmes résultats. La décision ultime doit être prise par le(s) professionnel(s) soignant(s) *ad hoc* en charge des décisions cliniques concernant une procédure clinique ou un plan de traitement particulier. Cette décision ne doit être prise qu'à l'issue d'une discussion avec le patient, ou ses parents ou tuteurs, concernant les options possibles, le diagnostic et les choix de traitement disponibles.

Ce guide a été développé pour répondre à cette exigence par les spécialistes du Centre A-T de Nottingham City Hospital Campus, en collaboration avec l'A-T Society et le groupe de soutien aux patients. Bien que destiné en priorité aux cliniciens et autres professionnels de santé ayant peu d'expérience directe de l'A-T, nous espérons que ce guide sera utilisé par les patients touchés par l'A-T et leurs familles pour permettre que la prise en charge locale qui leur est apportée réponde effectivement à leurs besoins.

Il n'y a actuellement nulle part de recommandations cliniques publiées (*guidelines*) reposant sur une recherche exhaustive et fondées sur des preuves concernant la prise en charge des personnes atteintes d'A-T. Nous avons le projet de produire à l'avenir de telles recommandations. Cependant, le présent document ne constitue pas un « *guideline* » à ce titre et ne doit pas être interprété comme tel, ni comme constituant une norme de prise en charge.

L'ambition de ce document est d'apporter des suggestions de prise en charge sur la base de l'expérience et de l'état actuel des connaissances des médecins et des thérapeutes ayant une grande expérience de la prise en charge des patients atteints d'A-T et travaillant au sein d'un hôpital considéré comme ayant la plus ancienne expérience clinique multidisciplinaire de l'A-T.

Qu'est-ce que l'ataxie-télangiectasie ?

La maladie

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie qui se transmet sur un mode autosomal récessif, complexe, multi-systémique provoquée par des mutations du gène ATM (*Ataxia-Telangiectasia Mutated*) localisé en 11 q 22-3. Ce gène code pour une protéine kinase, l'ATM, qui joue un rôle critique dans les réponses cellulaires aux agressions, provoquant des cassures du double-brin de l'ADN.

L'A-T est caractérisée par un certain nombre de signes cliniques. Les caractéristiques communes incluent :

- des manifestations neurologiques progressives, y compris tremblements, syndrome choréique, athétose, dystonie, ataxie, dysarthrie, apraxie oculomotrice et dysphagie qui s'aggravent au cours de l'enfance et à l'âge adulte ;
- des télangiectasies oculo-cutanées, qui apparaissent généralement vers l'âge de 3 ou 4 ans. Les télangiectasies apparaissent parfois dans la vessie ou dans d'autres organes ;
- des infections récidivantes, affectant généralement les poumons, les oreilles et les sinus, pouvant conduire à des lésions pulmonaires chroniques et à des otites chroniques avec surdité ;
- des difficultés d'élocution, une hypersalivation et une dysphagie ayant comme conséquence un faible poids corporel lié aux difficultés d'alimentation ;
- une croissance lente ;
- un développement pubertaire retardé ou incomplet.

Les manifestations cliniques moins fréquentes incluent :

- vomissement ou dysphagie matinale ;
- granulomatose cutanée ;
- déformation des pieds, membres inférieurs, rachis (scoliose) ;
- incontinence urinaire et intestinale ;
- diabète sucré, qui tend à se développer au cours de l'adolescence ou à l'âge adulte pour près de 25 % des patients ;
- cycles menstruels irréguliers.

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie autosomale récessive complexe multi-systémique provoquée par des mutations du gène ATM (*Ataxia-Telangiectasia Mutated*) sur le chromosome 11 q 22-3.

On observe aussi :

- une grande variété d'anomalies immunologiques, y compris des déficits d'immunoglobulines (en particulier les classes A et E), une mauvaise réponse au vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque, une réduction du nombre de lymphocytes affectant en particulier les cellules T et B, une hypoplasie du thymus ;
- un risque accru de développer des tumeurs malignes (22 %) en particulier des leucémies des cellules T et B et des lymphomes, mais également des tumeurs malignes du système endocrinien, et pour les femmes, des cancers du sein ;
- une radiosensibilité clinique accrue aux doses thérapeutiques de radiation ionisante.

Formes de l'A-T

L'A-T dans sa forme classique est provoquée par la présence de deux mutations tronquantes qui donnent soit une absence complète de la protéine ATM, soit une forme mutante sans activité fonctionnelle kinase. Dans certains cas, cependant,

la présence de mutations particulières, d'un site d'épissage normalement perméable ou des mutations faux-sens, permettent tout de même la production soit d'une quantité réduite de protéine ATM active, soit d'une protéine mutante manifestant une activité kinase. Dans ces cas, les patients sont susceptibles de présenter un phénotype atténué, avec des symptômes qui se développent plus lentement et/ou avec une apparition plus tardive des signes de la maladie.

Cette variante « atténuée » de l'A-T est particulièrement fréquente au Royaume-Uni et en Irlande. Il semble qu'environ un cas d'A-T sur trois au Royaume-Uni soit une variante atténuée (comparé à une estimation de un sur cinq dans d'autres parties du monde). La raison principale en est l'incidence relativement fréquente d'une mutation particulière de site d'épissage perméable (c.5763-1050A>G) qui permet l'expression d'un niveau bas d'ATM normal avec activité kinase. Cette mutation peut être présente sur un ou deux allèles de près de 20 % de toutes les personnes atteintes d'A-T ayant des ancêtres venant du Royaume-Uni ou d'Irlande.

La variation par rapport au cours habituel de la maladie, combinée à une hétérogénéité de la présentation, en particulier des caractéristiques neurologiques de l'A-T, amène parfois à ce que la variante « atténuée » de l'A-T soit sous-diagnostiquée ou mal diagnostiquée. Il est certain que, ces dernières années, il y a eu une augmentation du nombre de diagnostics confirmés d'A-T effectués chez des adultes au Royaume-Uni.

Il existe également un certain nombre de maladies encore plus rares, étroitement liées à l'A-T, provoquées par des mutations sur des gènes codant pour des protéines en interaction étroite avec ATM. Celles-ci donnent des symptômes et des signes qui se superposent à l'A-T de différentes manières. Cependant, compte tenu du faible nombre de patients connus présentant ces maladies, et en regard de l'hétérogénéité des phénotypes de l'A-T, il n'est pas certain que les caractéristiques physiques de ces maladies aient déjà été décrites de façon exacte. Ainsi, un diagnostic d'A-T ne peut être confirmé que par des tests génétiques.

Ces maladies incluent :

- l'**ATLD** (maladie similaire à l'A-T) est provoquée par une mutation du gène MRE11 et produit des symptômes très similaires à ceux de l'A-T, en particulier des symptômes neurologiques. La progression des symptômes semble plus lente que dans l'A-T classique avec une prédominance de l'ataxie ;
- l'**AOA1** (ataxie-apraxie oculomotrice type 1) est provoquée par des mutations du gène APTX qui produit une protéine appelée aprataxine. Comme l'A-T, cette maladie se développe généralement dans l'enfance et

provoque les mêmes problèmes moteurs et visuels. Cependant, il n'y a pas, en général, de problèmes immunologiques associés et les télangiectasies se développent rarement ;

- l'**AOA2** (ataxie-apraxie oculomotrice type 2) présente une gamme de symptômes similaires à ceux de l'AOA1, cependant, cette maladie tend à se développer plus tard, typiquement à la fin de l'adolescence ou vers 12 à 14 ans. Elle résulte de mutations sur un autre gène, le gène SETX. AOA2 semble être un peu plus fréquente que AOA1.

Incidence

Dans l'étude¹ publiée le plus récemment, la prévalence de l'A-T chez les personnes âgées de plus de 50 ans était environ de 1 sur 500 000 et la fréquence à la naissance de 1 sur 300 000. On estime qu'il y a actuellement au Royaume-Uni et en Irlande environ 150 familles avec près de 170 cas d'A-T, ce qui donne une prévalence d'environ 1 sur 400 000. La fréquence des porteurs serait donc de l'ordre de 0,3 % ou environ 1 sur 300.

Survie

Tandis que la rareté de la maladie la rend difficile à évaluer, l'article² le plus récent suggère une médiane de survie autour de l'âge de 25 ans. Cependant, ceci a été calculé sur une cohorte de patients dominée par les cas d'A-T classique et, dans le cas de la variante « légère » de l'A-T, la médiane de survie est plus longue. Bien qu'il n'y ait pas de preuves publiées, on sait qu'au Royaume-Uni de nombreux patients présentant la variante « légère » de l'A-T atteignent la quarantaine et la cinquantaine, et certains même la soixantaine. Près de 22 % des personnes atteintes d'A-T meurent d'un cancer. La majorité des autres décès est probablement due à une pneumopathie ou à une surinfection³.

L'expression et l'évolution de la maladie sont très variables d'un enfant à l'autre.

- 1 C. G. WOODS et A. M. TAYLOR, « Ataxia-telangiectasia in the British Isles: The clinical and laboratory features of 70 affected individuals », *QJM*, 82, 1992, p. 169-179.
- 2 T. O. CRAWFORD, R. L. SKOLASKY, R. FERNANDEZ, K. J. ROSQUIST et H. M. LEDERMAN, « Survival possibility in ataxia-telangiectasia », *Arch. Dis. Child.*, 91, 2006, p. 610-611.
- 3 S. A. MCGRATH-MORROW, W. A. GOWER, C. ROTHBLUM-OVIATT, A. S. BRODY, C. LANGSTON, L. L. FAN, M. A. LEFTON-GREIF, T. O. CRAWFORD, M. TROCHE, J. T. SANDLUND, P. G. AUWAERTER, B. EASLEY, G. M. LOUGHLIN, J. L. CARROLL et H. M. LEDERMAN, « Evaluation and management of pulmonary disease in ataxia-telangiectasia », *Pediatric pulmonology*, 45 (9), 2010, p. 847-859.

Diagnostic

Chez les enfants, un diagnostic initial d'ataxie-télangiectasie repose normalement sur les données cliniques.

Les caractéristiques les plus importantes sont :

- **des symptômes neurologiques**, en particulier une ataxie cérébelleuse progressive. Ces symptômes apparaissent normalement à un âge précoce, souvent lorsque les enfants commencent à s'asseoir ou à se mettre debout, et se manifestent souvent par une démarche instable ou une instabilité en position assise ou debout. Même s'ils commencent à marcher à l'âge normal, ces enfants restent instables, comme s'ils venaient juste d'atteindre cette étape. Au contraire de l'ataxie résultant d'une paralysie cérébrale, les problèmes s'aggravent au fur et à mesure, avec apparition de dystonie et tremblements (mouvements extra-pyramidaux, anormaux et une neuropathie des membres inférieurs) ;
- **des anomalies des mouvements oculaires**. Les mouvements deviennent généralement restreints et il devient difficile de suivre les objets du regard ;

Ces troubles oculaires sont appelés apraxie oculomotrice. Ils peuvent conduire à des troubles de la vision binoculaire. Les mouvements de la tête et des yeux ne sont pas conjugués.

- **des télangiectasies** dans le blanc des yeux ou sur d'autres surfaces du visage ou des oreilles, bien que ceci puisse n'apparaître que vers l'âge de quatre ou cinq ans ;

- **des infections sino-pulmonaires récidivantes**, bien que celles-ci atteignent seulement près de 50 % des enfants atteints d'A-T. Les tests de laboratoire peuvent également révéler **des taux élevés d'alphafoetoprotéine** et **des déficiences immunologiques**, en particulier des niveaux bas de cellules T et B, ainsi qu'une ou plusieurs classes d'immunoglobulines, le plus souvent IgA.

Diagnostic différentiel

Dans la petite enfance, l'A-T peut évoquer une infirmité motrice cérébrale avec une ataxie cérébelleuse précoce. Certains cas font l'objet d'une première prise en charge médicale au décours d'une maladie pulmonaire ou de la découverte d'une tumeur maligne.

Les principaux diagnostics qui peuvent être discutés sont les ataxies congénitales (malformations) et les ataxies liées aux tumeurs de la fosse postérieure (cervelet) fréquentes chez l'enfant.

Enquêtes

La plupart des enfants chez qui l'on évoque une ataxie cérébelleuse, dystonie ou chorée, auront une IRM du cerveau et elle sera normale au début de l'A-T. Des explorations plus précises orientant vers un diagnostic d'A-T incluront l'alphafoetoprotéine plasmatique, le déficit en IgA et d'autres anomalies immunologiques ainsi qu'une radiosensibilité chromosomique. Il convient à ce stade d'effectuer des analyses complémentaires cytogénétiques et immunologiques.

Confirmation par le laboratoire

Lorsqu'un diagnostic clinique d'A-T a été posé ou qu'il y a une suspicion raisonnable d'A-T, une confirmation génétique doit être obtenue par l'identification des mutations ATM. En France, ceci est généralement effectué par le laboratoire du Professeur Dominique Stoppa-Lyonnet à l'Institut Curie à Paris. Le laboratoire explorera également les conséquences des mutations spécifiques présentes dans le gène ATM.

**Dans
la petite enfance,
l'A-T peut imiter l'infirmité
motrice cérébrale, en particulier de type
dyskinétique, l'ataxie cérébelleuse résultant de
nombreuses autres causes, ainsi qu'un trouble de
la coordination développementale ou dyspraxie
développementale. Certains cas sont détectés
pour la première fois au décours
d'une maladie pulmonaire ou
maligne.**

**Dans le cadre de la procédure de diagnostic,
les tests suivants seront effectués sur un échantillon
de sang sur tube hépariné au lithium :**

- une analyse de radiosensibilité chromosomique est effectuée sur les lymphocytes sanguins, parce que la sensibilité aux radiations ionisantes est une des caractéristiques de l'A-T ;
- une lignée de cellules lymphoblastoïdes (LCL) est obtenue à partir de l'échantillon de sang et un test *western blot* est effectué pour rechercher une perte de protéine ATM ;
- si ces deux tests indiquent la possibilité d'une A-T, l'ensemble du gène ATM du patient est séquencé pour identifier la mutation en cause ;
- si le test *western blot* révèle une activité résiduelle de la protéine ATM, à cause par exemple d'un faux-sens ou d'une mutation de site d'épissage perméable, une analyse d'activité est également effectuée pour déterminer si la protéine ATM a une activité. Il existe une forte corrélation phénotype-génotype dans l'A-T et les patients présentant une activité kinase A-T résiduelle ont généralement une forme atténuée de la maladie.

Dans l'idéal, tous ces tests doivent être effectués parce que, par exemple, certains patients ne manifestent pas d'augmentation mesurable de la radiosensibilité chromosomique et pourtant le test *western blot* montre un niveau fortement diminué de protéine ATM. Ceci résulte du fait que l'ATM présente une certaine

activité qui réduit l'altération chromosomique. De même, certains patients atteints d'A-T ont des niveaux normaux de protéine ATM sur un test *western blot*, mais l'analyse de radiosensibilité montre un niveau élevé d'altération chromosomique. Ceci est dû à l'absence d'activité kinase de la protéine ATM mutante exprimée. Ces tests de laboratoire sont généralement disponibles pour les médecins des centres spécialisés A-T ainsi que pour le médecin qui demande la confirmation.

En cas de diagnostic de l'A-T, il est indispensable que le médecin oriente l'enfant et sa famille vers un service de neuropédiatrie d'un CHU.



Soins courants

Consultation dans un centre de neuropédiatrie d'un CHU

Il est recommandé d'adresser des enfants suspects d'être atteints d'A-T vers un service de neuropédiatrie d'un CHU en lien avec une unité d'hémato-cancérologie pédiatrique. Les spécialistes concernés peuvent rencontrer ces enfants dans le cadre de consultations multidisciplinaires ou d'hospitalisation de jour (une journée au cours de laquelle se succèdent spécialistes et examens complémentaires). Le neuropédiatre doit faire la synthèse des avis, résultats et parcours en lien avec la feuille d'orientation thérapeutique. Ceci aidera l'équipe locale à prendre en charge l'enfant atteint par l'A-T et sa famille.

Dans la mesure où, en général, l'A-T évolue et provoque d'autres problèmes neurologiques, respiratoires et immunologiques au cours du temps, les bonnes pratiques visent à établir localement une « équipe autour de l'enfant » avec un référent et un professionnel responsable (par exemple, un infirmier/une infirmière ou un(e) kinésithérapeute libéral(e), un pédiatre libéral, un médecin généraliste). Nous recommandons un suivi local régulier de neurologie pédiatrique et/ou un suivi du handicap neurologique, ainsi qu'un suivi de pneumopédiatrie si nécessaire. Avec le temps, certains enfants tireront bénéfice d'un service local de type prise en charge de la mucoviscidose.

Après une évaluation initiale dans le service de neuropédiatrie d'un CHU, il est fortement recommandé que l'enfant continue à y venir pour des consultations régulières deux fois par an. Suivant chaque visite, une lettre détaillant les constats et toute recommandation éventuelle de chaque spécialité sera envoyée au médecin référent et à la famille. Lorsqu'un traitement urgent est jugé nécessaire, l'hôpital fera également la prescription ou dirigera l'enfant vers les ressources adéquates le cas échéant.

La prise en charge des patients A-T au Royaume-Uni

Conformément aux recommandations du document *UK Strategy for Rare Diseases* [*Stratégie du Royaume-Uni pour les maladies rares*] publié par le ministère de la Santé du Royaume-Uni en novembre 2013¹ :

Au Royaume-Uni, le Centre spécialisé A-T de Nottingham est le plus ancien centre A-T en activité dans le monde ; au cours de deux demi-journées, un diagnostic et un suivi sont établis pour les enfants. Ils sont vus par une équipe pédiatrique pluridisciplinaire (généticien, neurologue, spécialiste en médecine physique et rééducation, orthophoniste, ophtalmologue, diététicien, pneumologue, ergothérapeute, psychologue, immunologue, kinésithérapeute, infirmier spécialisé en pneumologie, physiothérapeute respiratoire).

À partir de 16 ou 17 ans, les patients sont renvoyés vers le centre spécialisé A-T pour adultes à Papworth Hospital.

Au cours de leur séjour (sur deux jours) au centre, les patients voient une équipe pluridisciplinaire (pneumologue, kinésithérapeute, immunologue clinique, orthophoniste, neurologue, travailleur social, ergothérapeute, diététicien). Les patients sont, en général, vus en consultation à la clinique environ une fois par an.

¹ *UK Strategy for Rare Diseases*, Dep't of Health, novembre 2013, § 5.8, p. 22 et § 5.9, p. 23.

Prise en charge locale

Il est vital d'établir une prise en charge locale adéquate, pour garantir que l'enfant soit suivi et que ses besoins soient couverts entre les visites effectuées en neuropédiatrie au CHU.

Les patients auront besoin à différentes étapes de la maladie de soutien de la part de différents professionnels de santé, mais en général, cela impliquera l'intervention de participants locaux, notamment d'un pédiatre, d'un spécialiste de médecine physique pédiatrique, d'un neuropédiatre, d'un pneumopédiatre local et de leurs équipes.

Des instructions détaillées sur la marche à suivre sont données dans les sections individuelles de ce document. Cependant, nous recommandons fortement l'inclusion des éléments ci-dessous au programme de soins :

- **prise en charge respiratoire** : un examen respiratoire au moins tous les trois mois, et plus souvent si l'état de l'enfant est instable ;
- **neurologie** : un examen du handicap neurologique au moins tous les six mois, et plus souvent si l'état de l'enfant est instable. Un examen local de neurologie pédiatrique au moins une fois par an, ou plus souvent si le spécialiste de médecine physique a besoin de soutien ;
- **immunologie** : chez les enfants pour lesquels les infections récurrentes sont liées à une déficience immunitaire, l'intervention d'un immunologiste local est recommandé. Ceci est essentiel pour les enfants qui pourraient avoir besoin de démarrer une thérapie substitutive d'immunoglobulines ;
- **orthophonie et diététique** : évaluations régulières par une équipe d'orthophonistes et également examen diététique ;
- **kinésithérapie** : évaluations et examens réguliers, en particulier sur le plan respiratoire.

**Un soutien
psychologique doit souvent être
mis en place auprès de l'enfant
et de sa famille.**

Génétique clinique

D^r Mohnish Suri

Généticien clinique consultant

Un diagnostic d'A-T est normalement confirmé par les analyses de laboratoire suivantes :

- test de radiosensibilité chromosomique sur les lymphocytes du sang périphérique ;
- *western blot* sur lignée de cellules lymphoblastoïdes pour observer l'expression de la protéine ATM et son activité kinase ;
- analyse des mutations du gène ATM ;
- si les tests précédents ne montrent pas d'anomalies, l'expression de la protéine hMRE11 et de l'aprataxine sera examinée pour vérifier l'existence d'un trouble du type A-T-like et AOA1.

Les résultats de ces tests doivent être discutés avec les patients et/ou leurs familles et, en particulier, les implications possibles en termes de sévérité de l'A-T, par exemple, la présence ou non de signes d'une activité kinase de l'ATM ou de mutations particulières connues pour leur association avec un phénotype plus léger. Cependant, il est nécessaire d'expliquer clairement qu'en l'état actuel des connaissances et compte tenu des variations individuelles connues, même en présence de mutations similaires, aucun avis pronostic détaillé ne peut être donné.

Il est recommandé d'explorer la question d'une possible consanguinité parentale et les informations détaillées sur tout autre membre de la famille touché par des problèmes neurologiques ou un cancer. Ceci doit être fait en établissant un arbre généalogique de la famille sur trois générations.

Les parents doivent recevoir des informations sur le modèle de transmission autosomique récessif de l'A-T. Il convient également de leur proposer une consultation génétique.

Il est important de les informer de la possibilité de faire des tests prénataux pour rechercher les risques d'A-T de toute grossesse future ainsi que de la possibilité d'obtenir un diagnostic génétique pré-implantatoire d'A-T, comme option du test prénatal pour des parents qui ne souhaiteraient pas mettre fin à une grossesse. Dans le cas où les parents souhaitent choisir l'une de ces options, il convient de rechercher chez eux la présence des deux mutations ATM identifiées chez l'enfant atteint, afin de confirmer leur statut de porteurs de la mutation.

Le cas échéant, il convient de discuter les possibilités que la fratrie non atteinte et les fratries des parents soient porteuses d'A-T ainsi que du risque concomitant d'A-T chez leurs propres enfants. Le cas échéant, il convient également d'informer sur les possibilités d'effectuer des tests pour explorer le statut de porteur chez ces personnes – par le biais du médecin généraliste qui les oriente vers leur Service Régional de Consultation Génétique.

Les parents doivent être informés des problèmes médicaux que l'on peut détecter chez les personnes atteintes d'A-T, en particulier du risque accru de développer des cancers. Parmi les autres points pouvant être abordés, s'ils n'ont pas été discutés avec un autre spécialiste, il convient d'aborder la question des problèmes neurologiques, des infections sino-pulmonaires, des problèmes de croissance et de développement, des problèmes alimentaires, d'apnée du sommeil, de sensibilité au soleil et de scoliose. Il convient de donner des recommandations sur tous les signes nécessitant d'être surveillés avec vigilance, en particulier par rapport à la leucémie et au lymphome.

Lors de la consultation avec des adolescentes, en particulier en période de transition vers les services pour adultes, il convient d'évoquer le risque accru de cancer du sein chez les femmes adultes atteintes d'A-T et de les informer des recommandations actuelles de surveillance du cancer du sein chez les femmes atteintes d'A-T : au moment de la rédaction de la présente brochure, ces recommandations incluent un examen annuel d'IRM à partir de l'âge de 25 ans. Il convient également de donner des informations sur le risque accru de cancer du sein chez la mère d'un enfant atteint d'A-T et chez toutes les autres femmes et filles porteuses de la mutation A-T dans la famille.

Il convient également de donner des informations sur le risque accru de cancer du sein chez la mère d'un enfant atteint d'A-T.

Il faudra aussi donner les recommandations actuelles de surveillance du risque de cancer du sein chez les porteuses d'A-T. Au moment de la rédaction de ce document, ces recommandations, au Royaume-Uni, incluent la réalisation d'une mammographie tous les 18 mois à partir de l'âge de 40 ans jusqu'à l'âge de 50 ans, puis la fréquence recommandée passe ensuite à une mammographie tous les trois ans dans le cadre du Programme de Dépistage du Cancer du Sein de la NHS. Le site web de ce Programme de la NHS (<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/higher-risk.html>) donne des informations détaillées dans le document *Imaging protocols [protocoles d'imagerie]*.



Prise en charge respiratoire

D' Jayesh Bhatt

Pneumopédiatre consultant

Introduction

Il n'y a pas à ce jour d'essais cliniques randomisés contrôlés d'envergure suffisamment large sur les traitements respiratoires de l'ataxie-télangiectasie ; en conséquence, toutes les recommandations sont fondées sur des combinaisons d'extrapolations à partir des traitements d'autres maladies et des opinions d'experts.

Les principales complications respiratoires de l'A-T sont :

- une infection aiguë et chronique des voies respiratoires, avec le risque de dilatation des bronches lié à une immunodéficience et une mauvaise évacuation des sécrétions ;
- des syndromes d'inhalation, liés à une déglutition non coordonnée pouvant conduire à une dilatation des bronches ;
- une scoliose, en particulier à l'adolescence, entraînée par les déformations thoraciques ;
- une faiblesse des muscles respiratoires ;
- (beaucoup plus rarement) une pneumopathie interstitielle ;
- une pneumopathie restrictive et obstructive peut se développer à la suite des chimiothérapies contre le cancer.

Compte tenu de la complexité des complications respiratoires de l'A-T, il est fortement recommandé que tous les enfants soient pris en charge dans le CHU par un pneumopédiatre avec une épreuve fonctionnelle respiratoire de référence.

Modèles de prise en charge respiratoire

Compte tenu de la complexité des complications respiratoires de l'A-T, il est fortement recommandé que tous les enfants soient pris en charge par un pneumopédiatre dans le CHU.

Dans des circonstances adéquates, un système de soins partagé peut fonctionner avec un hôpital général local, sur le modèle de la prise en charge de la mucoviscidose. Nous recommandons un examen respiratoire au moins tous les trois mois, et plus souvent si l'état de l'enfant est instable. Cet examen devrait inclure :

- une évaluation par un pédiatre expérimenté ;
- une évaluation des techniques de désobstruction des voies respiratoires par un kinésithérapeute ayant une spécialisation respiratoire ;
- Une culture de crachat ou de prélèvement d'expectoration, y compris pour *Pseudomonas aeruginosa* ;
- la possibilité d'une EFR pour les enfants capables d'accepter la technique. Une surveillance stricte des fonctions pulmonaires doit être suivie pour les personnes qui ont eu un cancer ;
- une gazométrie artérielle ;
- un examen radiologique spécialisé – compte tenu du risque de malignité, le besoin de radiographies doit être étudié avec soin et la dose d'irradiation doit être limitée autant que possible avec l'assistance d'un radiologue pédiatrique expérimenté. Si des radiographies aux rayons X sont estimées nécessaires au traitement, elles doivent être faites, mais seulement après consultation avec un spécialiste.

Par ailleurs, il est essentiel d'assurer un accès à des évaluations régulières par une équipe d'orthophonistes, ainsi qu'à un examen diététique pour garantir une nutrition optimale. On suppose que l'enfant aura accès à toutes les formes de base de soutien, y compris au soutien psychologique et pédopsychiatrique, à l'ergothérapie, à la prise en charge sociale et à la thérapie par le jeu, et que tous les professionnels concernés assurent un accès optimal aux services, y compris à l'école.

Prise en charge de la maladie respiratoire

Un soin respiratoire général de haute qualité est essentiel, y compris l'éviction de la fumée de tabac et l'organisation d'une immunisation complète, entre autres, une vaccination antigrippale annuelle.

Infection

Il n'y a pas de donnée permettant de recommander ou de déconseiller des antibiotiques prophylactiques, mais la plupart des enfants reçoivent une prescription d'azithromycine prophylactique par les immunologues. Nous ne disposons pas de données sur la microbiologie de la pneumopathie de l'A-T, mais l'expérience de l'un des centres les plus importants (Nottingham) suggère que *H influenzae*, *M catarrhalis*, *Strep pneumoniae*, *Staph aureus* et, occasionnellement, *Pseudomonas* sont les principaux pathogènes lorsque la culture est positive.

Nous recommandons des antibiotiques supplémentaires dans les circonstances suivantes :

- toute augmentation des symptômes respiratoires, en particulier de la toux grasse chronique, qu'il y ait ou non des anomalies détectées au stéthoscope. Il convient d'effectuer une culture des sécrétions respiratoires et de revoir les techniques de désobstruction des voies aériennes. Un traitement en aveugle avec des antibiotiques oraux doit être débuté, sur la base des cultures précédentes. En l'absence de résultats antérieurs utilisables, il convient de donner un traitement en aveugle par amoxicilline/acide clavulanique ou un autre antibiotique qui couvre *H Influenzae*, *M Catarrhalis*, *Strep pneumoniae* et *Staph aureus*. Nous recommandons l'utilisation de doses élevées (dose prescrite pour « infection grave ») pendant 2 à 4 semaines jusqu'à ce que l'enfant soit revenu à la valeur initiale pendant au moins 7 jours, en particulier lorsque la famille estime que l'enfant est plus ou moins revenu à la valeur initiale. Les antibiotiques peuvent être modifiés en fonction des résultats de la culture ;
- toute culture positive doit être traitée par 2 à 4 semaines d'administration d'un antibiotique oral adéquat comme indiqué ci-dessus, même si l'enfant est asymptomatique ;
- si la réponse aux antibiotiques oraux n'est pas bonne ou si l'enfant ne va pas bien, une hospitalisation est obligatoire pour antibiothérapie par intraveineuse et désobstruction intensive des voies respiratoires. Le choix des antibiotiques par voie intraveineuse dépendra des cultures ou de l'avis des soignants. Pour isoler *PS aeruginosa*, il convient d'appliquer un protocole d'éradication du même type que celui utilisé dans la mucoviscidose, par exemple, trois semaines de *ciprofoxacine per os* et trois mois de *colistine* en nébulisation ;
- chez un enfant atteint d'une toux productive chronique malgré des essais d'antibiotiques, en particulier si la culture est négative, il convient d'envisager un prélèvement de crachats ou une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire pour obtenir du matériel de culture. Les infections opportunistes sont rares dans l'A-T mais, en cas de suspicion, il est nécessaire d'effectuer rapidement une bronchoscopie par fibre optique et un lavage broncho-alvéolaire ;
- les enfants atteints d'A-T sont également sensibles aux sinusites et otites moyennes et ces affections doivent également être traitées par des antibiothérapies prolongées.

Obstruction réversible des voies aériennes

Les réactions aiguës aux bronchodilatateurs ne sont pas rares et, bien entendu, l'A-T n'empêche pas les enfants de développer de l'asthme par ailleurs. Il n'a pas été démontré de bénéfice avéré de la prescription de corticostéroïdes inhalés aux enfants atteints d'A-T et présentant une obstruction réversible des voies respiratoires, mais sans facteur de risque d'asthme. Il est suggéré en cas d'essai de corticostéroïdes inhalés, que l'essai soit fait sur une période limitée avec des échéances précises avant que l'enfant soit engagé dans un traitement au long cours. Il faut noter qu'il y a de plus en plus de preuves que la corticothérapie inhalée augmente le risque d'infection des voies respiratoires dans d'autres contextes, par conséquent, son utilisation au long cours doit faire l'objet de précautions.

Inhalation

La méfiance est de mise face à d'éventuels symptômes tels que la toux lorsque l'enfant mange ou la difficulté à avaler sa salive. L'avis expert d'un orthophoniste expérimenté est nécessaire. Si l'enfant a une déglutition entraînant des risques d'inhalation, une alimentation par gastrostomie ou jéjunostomie est conseillée. Ici encore, une vidéofluoroscopie avec exposition limitée aux radiations est requise s'il y a suspicion d'une inhalation silencieuse. L'alimentation par sonde entérale est également requise si l'enfant, tout en ne présentant pas de troubles de la déglutition, prend tellement de temps à manger que l'apport alimentaire n'est pas suffisant.

Pneumopathie interstitielle

Il s'agit d'une affection rare, mais elle doit être suspectée dans le cas où l'enfant présente une toux sèche persistante, de l'essoufflement, des crépitants qui persistent en l'absence d'une infection respiratoire ou une désaturation en oxygène. Les données indiquant la marche à suivre sont encore plus rares, mais, puisque le traitement repose sur des doses élevées de corticostéroïdes oraux, les spécialistes recommandent majoritairement d'obtenir un diagnostic histologique. Cela impliquerait une tomodensitométrie limitée à faible dose suivie d'une chirurgie thoracoscopique avec assistance vidéo (VATS) ou une biopsie à poumon ouvert. Les données existantes suggèrent qu'un traitement précoce par corticostéroïdes oraux est très bénéfique, par conséquent le diagnostic et le traitement doivent être menés agressivement à un stade précoce.

PSG

Les indications de polysomnographie cardiorespiratoire ou caprographie doivent être systématiques au cours de l'évolution (dégradation des EFR) ou en cas de suspicion clinique d'anomalies respiratoires liées au sommeil, de déclin rapide ou progressif de la fonction pulmonaire ou de développement de scoliose.

Entraînement de la musculature respiratoire et/ou augmentation de la toux (kinésithérapie respiratoire)

Aucune preuve actuelle ne sous-tend cette pratique mais elle devrait être envisagée si un enfant présente une toux faible ou inefficace.

La ventilation non invasive nocturne sera préconisée selon les résultats des explorations fonctionnelles.



Prise en charge neurologique

D^r William Whitehouse

Neuropédiatre consultant

D^r Gabriel Chow

Neuropédiatre consultant

Problèmes neurologiques fréquents chez les enfants atteints d'A-T

► *Marche*

En général, les enfants acquièrent la marche à l'âge habituel (entre 12 et 18 mois), mais restent instables, comme des enfants normaux qui viennent juste d'apprendre à marcher. Ils deviennent ensuite plus instables (ataxiques) vers 2-3 ans, avec des chutes fréquentes et finissent en fait par ne pas pouvoir se déplacer aussi bien qu'avant à partir de 5-6 ans. Souvent, dans l'A-T typique, ils se déplacent en fauteuil roulant vers 8-10 ans. Le maintien de la marche, au moins à l'intérieur sera apprécié par l'enfant, par exemple à l'aide d'un déambulateur, cela contribuera aussi à prévenir la scoliose. L'utilisation d'un déambulateur pourrait se discuter s'il existe une force tronculaire et scapulaire suffisante. Chez les enfants qui ne marchent pas et chez les jeunes patients, la scoliose est probablement plus fréquente qu'on ne le suspectait jusqu'ici. Elle nécessite une évaluation neurologique et, parfois, une intervention chirurgicale. Les clichés doivent être réalisés dans des centres spécialisés (imagerie IRM ou conventionnelle).

► *Langage*

Le développement du langage est normal, mais à l'âge de l'entrée à l'école, la plupart des enfants atteints d'A-T parleront d'une voix faible, avec des mots indistincts, qui deviennent de plus en plus difficiles à comprendre pour les

non-familiers (dysarthrie). La voix peut sembler nasonnée. Il leur est difficile de soutenir des sons prolongés. Le long délai de production de la parole peut être frustrant chez les enfants et les adolescents atteints d'A-T et il convient de leur laisser un temps supplémentaire dans la conversation pour leur permettre de répondre avant de réitérer la question. La limitation et le retard dans l'expression faciale et les mouvements volontaires affecteront également leur communication non verbale, même si beaucoup d'enfants produisent des sourires sociaux soutenus et engageants, qui reflètent adéquatement leur humeur, lorsqu'ils ne se sentent pas épuisés. Plus tard, des outils d'assistance électronique à la communication peuvent s'avérer très utiles, mais l'enfant aura besoin d'une évaluation spécialisée pour pouvoir trouver un dispositif adapté, compte tenu des autres déficiences motrices et des troubles de l'exécution des gestes fins.

Le développement précoce du langage est normal, mais à l'âge de l'entrée à l'école, la plupart des enfants atteints d'A-T typique parleront d'une voix faible, avec des mots indistincts, qui deviennent de plus en plus difficiles à comprendre pour les non-familiers.

► *Écriture et motricité fine*

Ces compétences s'amenuisent et deviennent plus instables au cours de la scolarité primaire et il peut être très utile d'utiliser des ordinateurs, avec des claviers ergonomiques et d'activer, par exemple, les paramètres d'accessibilité de Windows.

► *Mouvements oculaires*

Ils deviennent de plus en plus difficiles au cours de la scolarité primaire, avec de la lenteur dans le changement de direction du regard et le démarrage des mouvements, le besoin de tourner la tête pour diriger le regard (apraxie oculomotrice) et la difficulté à maintenir le regard le long de la ligne au cours de la lecture. Il peut être utile d'utiliser une règle ou un bord droit. De même, l'utilisation de gros caractères sur un papier de couleur peut faciliter la lecture.

► **Mouvements incontrôlés et rigidité**

Ils peuvent poser des problèmes tout au long de la scolarité, avec des mouvements brusques, des tremblements et des raideurs de posture qui surviennent lorsque l'enfant le souhaite le moins et qui sont souvent augmentés par l'émotion, la fatigue. De tels mouvements peuvent sérieusement affecter la vision, même si les yeux et les zones fonctionnelles cérébrales impliquées dans la vision sont normaux. Les spasmes peuvent être douloureux et perturber le sommeil.

La force musculaire : elle est bonne dans l'enfance et chez le jeune adulte, même si les personnes atteintes d'A-T développent une neuropathie progressant lentement et qui affecte principalement les fibres sensorielles.

La fatigue est un problème fréquent. Les mouvements (la parole, l'écriture, toute activité physique) nécessitent un effort mental supplémentaire à initier et à maintenir. Le sommeil peut également être perturbé par des postures douloureuses et des spasmes. Il est raisonnable de se ménager, mais cela peut être tellement frustrant que certains jeunes auront envie d'abandonner. Il peut être important d'obtenir un avis médical pour optimiser le sommeil nocturne.

Alimentation

Elle devient de plus en plus difficile lorsque les enfants grandissent. Ils ont de plus en plus de mal à s'alimenter seuls à cause de la fatigabilité, de mouvements incontrôlés, de la raideur et de l'ataxie. La déglutition peut devenir incoordonnée, lente et inconfortable avec une inhalation des aliments et en particulier des liquides (fausses routes). La gastrostomie peut aider dans cette situation et elle devrait être envisagée au plus tôt, afin d'éviter la malnutrition et l'aggravation de l'immunodépression associée. Certains enfants développent également un reflux gastro-œsophagien, ce qui augmente encore plus le risque d'inhalation et d'œsophagite ainsi que l'anémie. Le reflux gastro-œsophagien peut être aggravé par l'alimentation par sonde nasogastrique ou « gastrostomie », il doit donc être évalué avant la mise en place d'une gastrostomie puisqu'une fundoplication pourrait être plus indiquée.

L'apprentissage et les fonctions cognitives

Bien que la cognition ne semble pas altérée dans l'enfance, la communication, la lecture et la mobilité sont sévèrement affectées au cours de la croissance. Ceci compromet fortement l'éducation, la capacité d'exercice physique et toutes les

activités sociales et de loisir. L'évaluation des fonctions cognitives est très difficile chez les enfants plus âgés et les adolescents atteints d'A-T.

Humeur et santé mentale

L'adolescence peut être une période difficile pour les jeunes, en particulier lorsqu'ils doivent vivre avec une maladie physiquement handicapante telle que l'A-T.

Traitement médicamenteux

Nous espérons à l'avenir disposer de traitements spécifiques de l'A-T, visant à améliorer ou à remplacer l'ATM. Certains traitements spécifiques pour ralentir la progression de la maladie sont en cours d'essais, par exemple, différents protocoles à base de cortico-stéroïdes ou de sulfate d'amantadine, mais leur place dans le traitement n'a pas encore été établie. D'autres médicaments s'avèrent parfois utiles sur des symptômes particuliers dans le traitement de l'enfant, par exemple les myorelaxants tels que le baclofène, le diazépam, la tizanidine, le dantrolène, qui améliorent parfois la rigidité et diminuent les spasmes. Les antiparkinsoniens peuvent également améliorer des symptômes spécifiques. L'utilisation d'un patch de scopolamine, ou d'une partie de patch en fonction de l'âge, peut être tentée pour réduire l'hypersalivation. Le patch est changé tous les trois jours.

Le rôle de la stimulation cérébrale profonde (SCP) chez des patients atteints d'A-T n'a pas encore été exploré.

Modèles de soins neurologiques

Les patients souffrant d'A-T présentent des difficultés neurologiques complexes, mais la vitesse de détérioration n'est généralement pas soudaine, même si la perte de compétences particulières comme l'écriture ou la marche peut être dévastatrice pour un enfant, un adolescent et sa famille. Il est fortement recommandé que chaque enfant soit pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée dans les handicaps neurologiques, recevant l'aide, le soutien et l'avis de spécialistes, et qu'il soit examiné régulièrement par un neuropédiatre local dans un CHU. Lorsque les circonstances le permettent, un système de soins partagé peut fonctionner avec un pédiatre de l'hôpital général de secteur parce que les configurations de service peuvent varier d'un endroit à l'autre. Cependant, l'enfant doit être entouré par une équipe qui apporte des services d'éducation,

de prise en charge sociale au même titre que le traitement médical. L'équipe doit comprendre un professionnel responsable, tel qu'un neuropédiatre spécialisé dans les handicaps neurologiques ou un neuropédiatre hospitalier, ainsi qu'un référent local en étroite collaboration avec le professionnel responsable en charge de coordonner les soins et les services de façon hebdomadaire. Nous recommandons un examen des handicaps neurologiques au moins tous les six mois, et plus souvent si l'enfant est instable. Nous recommandons un examen local de neuropédiatrie au moins une fois par an ou plus souvent, en soutien au pédiatre en charge des handicaps neurologiques, avec un bilan multidisciplinaire tous les deux ou trois ans dans le centre A-T spécialisé quand il existe.

L'équipe pédiatrique locale en charge des handicaps neurologiques de l'A-T devrait idéalement comprendre :

- un neuropédiatre expérimenté ou un pédiatre consultant spécialisé dans le handicap neurologique ;
- une équipe expérimentée en ophtalmologie pédiatrique ;
- un kinésithérapeute pédiatrique expérimenté ;
- un ergothérapeute pédiatrique expérimenté ;
- un orthophoniste pédiatrique expérimenté ;
- un orthoptiste ;
- un diététicien pédiatrique expérimenté ;
- une équipe expérimentée (dans les orthèses pédiatriques et les sièges) en médecine physique et rééducation de l'enfant ;
- l'accès à une évaluation des technologies de communication pédiatrique.

Lorsque les circonstances le permettent, un système de soins partagé peut fonctionner avec un pédiatre de l'hôpital local parce que les configurations de service peuvent varier d'un endroit à l'autre. Cependant, l'enfant doit être entouré par une équipe qui apporte des services d'éducation, de prise en charge sociale ainsi qu'un traitement médical.

La coordination avec le médecin généraliste sera gérée localement de même que les consultations de pneumopédiatrie, d'immunologie pédiatrique, de génétique clinique ainsi que les autres soutiens médicaux et psychologiques nécessaires, parallèlement aux services d'éducation et de soutien social. Ceci peut représenter

un défi important, qui sera facilité par une organisation de l'équipe autour de l'enfant, avec un référent clé et un professionnel responsable.

Prise en charge des problèmes neurologiques

La prise en charge neurologique de ces enfants exige une approche multidisciplinaire. Les besoins neurologiques physiques de ces enfants sont discutés et une aide pratique est conseillée pour toute difficulté rencontrée à l'école ou à la maison. Les difficultés motrices et ophtalmologiques doivent être compensées par l'utilisation d'outils de compensation tels que : ordinateur, logiciel de retour vocal, aide à la déambulation afin d'aider l'apprentissage (lecture, etc.). La capacité à manger et avaler efficacement doit être surveillée. Si cette capacité diminue, une discussion devra se faire précocement concernant les suppléments alimentaires ou les méthodes alternatives d'alimentation, y compris la gastrostomie. Si la mobilité pose problème, des propositions seront faites pour l'utilisation des aides disponibles : attelles, déambulateurs, fauteuils roulants, rampes, accessoires pour la toilette et l'accès.

L'évaluation neurologique

Une évaluation neurologique a été menée au centre clinique A-T de Nottingham pendant des années, sur la base des pratiques locales et d'une échelle quantitative développée à Baltimore¹.

Plus récemment, un consortium international a développé le kit A-T NEST (A-T Neurological Examination Scale Toolkit), une échelle d'examen neurologique qui permet une évaluation plus détaillée et plus nuancée.

Voir aussi :

- p. 57 : **Prise en charge de kinésithérapie,**
par Janet Corderoy
- p. 60 : **Autres problèmes : la scoliose,**
par le Dr Mohnish Suri

1 T. O. CRAWFORD, A. S. MANDIR, M. A. LEFTON-GREIF, S. N. GOODMAN, B. K. GOODMAN, H. SENGUL et H. M. LEDERMAN, « Quantitative neurologic assessment of ataxia-telangiectasia », *Neurology*, 54 (7), 2000, p. 1505-1509.

Prise en charge immunologique

D^r Elizabeth McDermott

Immunologue consultante

D^r Graham Davies

Immuno-pédiatre consultant

D^r Lucy Cliffe

Pédiatre consultante

Manifestations immunologiques dans l'A-T

Les anomalies immunologiques observées dans l'A-T incluent des déficits en immunoglobulines de classes A et E et, occasionnellement, en immunoglobulines G : déficit en sous-classe IgG2 et IgG4, avec une tendance à une augmentation des IgM. Occasionnellement, un tableau de syndrome d'hyper-IgM a pu être décrit. La réponse au vaccin polysaccharide (PNEUMO 23[®]) contre le pneumocoque est médiocre mais les réponses au vaccin conjugué contre le pneumocoque (PREVENAR 13[®]) sont relativement bonnes. On peut aussi observer une augmentation du nombre des lymphocytes affectant les T et les B, mais pas les cellules NK. Parmi les cellules T, la population naïve CD4 - CD45 semble la plus déprimée, et les lymphocytes T porteurs des récepteurs gamma-delta pourraient être en nombre augmenté. L'étude du répertoire des récepteurs des lymphocytes T montre une répartition anormale des différentes familles beta V chez certaines personnes. Les études des réponses fonctionnelles des cellules T ont montré des résultats très variables selon les patients.

Les caractéristiques immunitaires mentionnées ci-dessus sont hétérogènes, montrant un large éventail d'anomalies. Les patients avec des mutations permettant une activité ATM kinase résiduelle présentent des anomalies immunitaires moins sévères. Il est intéressant de noter que les anomalies immunitaires ne sont pas toujours bien corrélées avec la susceptibilité clinique aux infections. Des études

de suivi montrent que le déficit immunitaire est statique dans la plupart des cas et ne se dégrade pas au cours du temps.

Manifestations cliniques d'immunodéficience

► Infections

Les infections récidivantes sont la manifestation la plus fréquente de l'immunodéficience dans l'A-T. Ces infections affectent généralement les poumons, l'oreille (otite) et les sinus et peuvent provoquer des problèmes pulmonaires chroniques ainsi que des otites chroniques avec perte d'audition. Une infection bactérienne invasive, telle qu'une septicémie, une infection ostéo-articulaire, ou une méningite, sont inhabituelles. La pneumopathie de l'A-T, qui, hors des affections malignes, est l'une des causes les plus fréquentes de décès prématuré, a de multiples causes. La perte du réflexe de déglutition à mesure que la maladie neurologique progresse, une expectoration médiocre due à la faiblesse musculaire et à l'incoordination, ainsi que la tendance chez certains patients à développer une scoliose à l'adolescence peuvent toutes y contribuer. Parmi les problèmes inflammatoires décrits dans l'A-T, on peut citer la bronchiolite oblitérante et les pneumopathies interstitielles chroniques.

Les virus du groupe herpès peuvent poser un problème dans l'A-T. Des infections par *Herpes simplex* ont été rapportées chez 7 patients sur 100, dans une série, bien que cela n'ait apparemment pas été sévère, alors que 5 patients sur 44 atteints de varicelle ont eu une maladie suffisamment grave pour nécessiter une hospitalisation. Les infections par cytomégalovirus n'ont pas été rapportées comme problématiques, ni les infections par le virus Epstein-Barr (EBV). Contrairement à ce qui se produit dans certains autres déficits immunitaires, la prédisposition aux lymphomes malins dans l'A-T ne semble pas être provoquée par la susceptibilité à l'EBV. Les patients atteints d'A-T souffrent souvent de verrues sévères et persistantes, ce qui suggère une mauvaise réponse immune contre les *papilloma virus*. Il est intéressant de noter que les pneumocystoses à *Pneumocystis jiroveci* sont très rares.

► Auto-immunité

Parallèlement à d'autres situations d'immunodéficience associées à une mauvaise immunité cellulaire T, des phénomènes d'auto-immunité peuvent se produire. Le plus fréquent est le vitiligo.

L'anémie hémolytique auto-immune a été décrite comme problématique dans un petit nombre de patients atteints d'A-T présentant un déficit immunitaire sévère. La granulomatose cutanée non contagieuse est une maladie particulièrement difficile à traiter. La cause en est incertaine. Les recherches de microbes déclencheurs sont généralement négatives.

► **Malignité**

Dans cette maladie, le risque de développer au cours de la vie une tumeur maligne est de près de 22 % au Royaume-Uni. Les leucémies et les lymphomes à cellules T et B peuvent se produire, mais les premières sont plus fréquentes. Les carcinomes et tumeurs du cerveau se produisent également.

Les infections récurrentes sont les manifestations du déficit immunitaire les plus fréquentes dans l'A-T. Elles affectent généralement les poumons, les oreilles et les sinus.

Prise en charge

Dans l'idéal, la prise en charge optimale des patients touchés par cette maladie multi-systémique rare relève d'un service hospitalier spécialisé recevant un nombre critique de patients permettant de générer de l'expérience et de l'expertise, et disposant d'une équipe pluridisciplinaire. En l'absence d'un tel service, tous les patients doivent être examinés par un immunologiste pour évaluer l'historique des infections et mener des explorations immunologiques de base. *A minima*, cette exploration comprend un immunophénotypage des lymphocytes circulants, le dosage pondéral des immunoglobulines et des anticorps fonctionnels spécifiques.

► **Prise en charge de la prédisposition aux infections**

L'objectif est de réduire le risque d'infection pour chaque individu, afin d'améliorer la qualité de vie et de réduire le risque d'insuffisance d'organes vitaux à long terme.

Plusieurs petites études suggèrent que le vaccin conjugué contre le pneumocoque (PREVENAR 13®) est capable de générer une protection par production d'anticorps chez les patients atteints d'A-T, mais à moindre titre que chez les sujets contrôlés normaux.

Immunisation

► Vaccin à pneumocoque

Plusieurs études ont montré que les réactions de production d'anticorps au vaccin polysaccharide (PNEUMO 23®) contre le pneumocoque sont déficientes dans l'A-T. Même s'il n'y a pas d'études bactériologiques pour confirmer le rôle du pneumocoque en tant qu'agent pathogène important dans ce groupe de patients, il est reconnu comme étant un pathogène important dans d'autres états d'immunodéficience. Il est par conséquent raisonnable de penser que de telles déficiences contribuent à la sensibilité aux infections ORL et pulmonaires.

Plusieurs petites études ont suggéré que le vaccin conjugué contre le pneumocoque (PREVENAR 13®) est capable de générer la production d'anticorps protecteurs chez les patients atteints d'A-T, mais à moindre titre que chez les sujets contrôlés normaux. Il est par conséquent raisonnable d'administrer un vaccin conjugué contre le pneumocoque à tous les patients atteints d'A-T quel que soit leur âge, même si le vaccin 13-valent utilisé actuellement n'est autorisé que pour les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. La pratique d'administrer une dose ultérieure de vaccin polysaccharide (PNEUMO 23®) pour renforcer les réactions à ces sérotypes dans le vaccin conjugué et pour potentiellement produire une réaction à d'autres sérotypes a été remise en question à cause de préoccupations concernant le développement potentiel d'hypo-réactivité des lymphocytes B (à ces sérotypes non inclus dans le vaccin conjugué) après des doses répétées de vaccin polysaccharide. L'utilisation de doses multiples du vaccin polysaccharide est sûrement déconseillée. L'arrivée de nouveaux vaccins conjugués avec un nombre étendu de sérotypes apportera une meilleure protection et réduira la possibilité de remplacement de sérotypes décrite chez les enfants vaccinés qui développent une otite moyenne.

► ***Vaccin contre la grippe***

La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée pour tous les patients atteints d'A-T, puisque la grippe peut être particulièrement problématique, non seulement pour tous les patients ayant un déficit immunitaire, mais aussi chez ceux ayant une maladie neurologique. Nous recommandons également le vaccin antigrippal aux personnes souffrant d'A-T et qui sont sous traitement substitutif par immunoglobulines. La raison en est que les immunoglobulines administrées ne contiendront pas d'anticorps contre des nouvelles variantes antigéniques de la grippe. Par ailleurs, même les patients atteints d'A-T sous immunoglobulines substitutives sont susceptibles d'avoir une capacité résiduelle à produire des anticorps.

► ***Vaccin contre la varicelle et le zona***

Une infection sévère due à la varicelle peut se produire chez les patients atteints d'A-T, mais la plupart des patients contractant l'infection ont une maladie bénigne. Quoi qu'il en soit, le risque existe d'une infection sévère et d'une encéphalite varicelleuse qui, dans la mesure où elle affecte communément le cervelet, exacerbera la maladie neurologique. Le vaccin VZV est par conséquent recommandé chez toutes les personnes qui n'ont pas encore contracté la maladie naturelle. L'exception concernerait les rares cas de lymphopénie T profonde (numération des CD3 < 500/ μ l), chez qui il y aurait des soucis de maladie associée au vaccin.

► ***Autres vaccins à virus vivants***

À moins d'un terrain familial avéré, la plupart des enfants avec A-T auront généralement déjà été vaccinés avant qu'un diagnostic soit posé pour eux. Il ne nous a pas été rapporté de cas d'effets indésirables du vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR).

Ce vaccin est un vaccin important dans la mesure où une infection par la rougeole peut conduire à une surinfection pulmonaire bactérienne secondaire chez ce groupe de patients. Le vaccin ROR devrait donc être administré à tous les patients, à l'exception de ceux présentant une lymphopénie sévère, comme pour le vaccin VZV. Le nouveau vaccin nasal vivant contre la grippe peut probablement être administré en toute sécurité à la plupart des enfants atteints d'A-T, sauf ceux ayant un déficit immunitaire relativement sévère. Il serait cependant plus sûr d'utiliser le vaccin injectable chez tout enfant dont le statut immunitaire n'aura pas été évalué formellement.

Le vaccin contre la fièvre jaune ne doit pas être administré à des patients atteints d'A-T.

► **Autres vaccins**

Les niveaux d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* type B (Hib) et l'anatoxine tétanique ont été rapportés comme étant protecteurs chez la plupart des patients atteints d'A-T suivant l'immunisation. Par conséquent, il convient de suivre le protocole normal.

Le vaccin contre le *papilloma virus humain* (HPV) est un vaccin synthétique qui devrait théoriquement être particulièrement important pour les filles atteintes d'A-T compte tenu du problème apparent de gestion de ces *papilloma virus* qui provoquent des verrues cutanées et la prédisposition générale aux tumeurs malignes, y compris aux carcinomes.

Le vaccin BCG ne doit pas être administré de façon systématique, mais peut être utilisé chez les patients présentant un risque élevé de contact avec la tuberculose, sauf en présence d'une lymphopénie T sévère.

► **Antibiotiques**

Les antibio-prophylaxies aident sans doute à réduire le problème des infections des voies respiratoires dans l'A-T. L'utilisation de la prophylaxie par cotrimoxazole a été remplacée au Royaume-Uni par l'azithromycine. Elle peut être utile pas seulement du fait de ses propriétés antimicrobiennes, mais grâce à un effet anti-inflammatoire. Bien qu'il n'y ait pas d'essais formels de ce médicament sur des patients atteints d'A-T, les études sur les patients atteints de mucoviscidose colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* ont montré un effet bénéfique sur la fonction pulmonaire qui n'est pas directement lié à ses propriétés antimicrobiennes. La longue demi-vie tissulaire de l'azithromycine signifie qu'une administration unique intermittente est nécessaire (trois doses par semaine ou par quinzaine, selon la sévérité des problèmes cliniques). Il serait bien sûr problématique de se reposer sur cet agent lorsque la prévalence de la résistance aux macrolides sur les isollements de pneumocoques est élevée dans la population. Les alternatives aux macrolides sont le cotrimoxazole ou une dose quotidienne unique de céfixime.

► **Immunoglobuline**

La décision d'initier un traitement substitutif par immunoglobulines dans l'A-T est généralement prise pour des motifs cliniques du fait d'infections récidivantes

habituellement associées à un taux bas d'IgG. Environ 15 % des personnes atteintes d'A-T auront besoin de substitution en immunoglobulines.

Des doses standard sont utilisées, mais, dans la mesure où les patients atteints d'A-T sont très peu susceptibles d'avoir un déficit total en IgG, et que la production endogène est susceptible de se poursuivre, la surveillance des taux résiduels d'IgG est moins utile pour déterminer les posologies que chez d'autres patients présentant un déficit humoral. Une administration sous-cutanée s'est avérée à la fois efficace et acceptable pour les patients en thérapie de substitution.

Prise en charge d'autres complications immunologiques

Le traitement de la maladie granulomateuse peut être très difficile dans l'A-T. Bien que de telles granulomatoses soient presque toujours non infectieuses, la possibilité qu'elles puissent résulter d'une infection telle qu'une mycobactérie doit être traitée par les antibiotiques appropriés, en particulier dans la mesure où la base du traitement sera l'immunosuppression. Un traitement systémique à base de corticothérapie est généralement requis et la dose peut éventuellement être augmentée. À ce jour, il y a peu d'expériences de l'utilisation des biothérapies pour ce problème.

Suivi individualisé

Bien que les anomalies immunologiques dans l'A-T semblent relativement stables dans le temps dans la majorité des cas, il est important de revoir les patients régulièrement pour évaluer leur histoire infectieuse. Si les infections deviennent de plus en plus problématiques, il est important d'évaluer, en plus de l'immunité, les aspects généraux tels que la déglutition, les apports caloriques ou les pathologies pulmonaires.

Cette section s'inspire du document « Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia » [Mise à jour sur la prise en charge de l'immunodéficience dans l'A-T] dans *Expert Review of Clinical Immunology*, 2009¹.

1. E. G. DAVIES, « Update on the management of the immunodeficiency in ataxia-telangiectasia », *Expert Review of Clinical Immunology*, 5 (5), 2009, p. 565-575.

Usage des rayons X

D^r Mohnish Suri

Généticien clinique consultant

Les patients présentant des formes classiques et des variantes de l'A-T présentent une sensibilité inhabituelle aux radiations ionisantes, y compris aux rayons X et aux radiations utilisées dans le traitement des cancers (radiothérapie). Les données disponibles sur la radiosensibilité des patients atteints d'A-T sont fondées sur les observations des patients ayant reçu une radiothérapie en traitement anticancéreux avant que le diagnostic d'A-T soit posé, et à partir de l'étude des effets de l'irradiation gamma sur les fibroblastes et les cultures de lymphocytes des patients atteints d'A-T. L'exposition des enfants atteints d'A-T à des doses thérapeutiques de radiation ionisante a provoqué le décès de patients.

La radiosensibilité accrue est à la base de l'un des tests utilisés pour poser le diagnostic d'A-T (le test de radiosensibilité chromosomique). Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant les effets indésirables de l'utilisation des rayons X et de la tomodensitométrie (CT Scan) à visée diagnostique chez les patients atteints d'A-T. En l'absence de données disponibles/preuves, une approche pragmatique est recommandée pour l'utilisation à visée diagnostique de radiographies aux rayons X et de tomodensitométrie chez les patients atteints d'A-T. Conformément à cette approche, une seule radiographie aux rayons X peut être réalisée pour établir un diagnostic comme par exemple lors d'une infection pulmonaire ou d'une scoliose. Cependant, il convient d'éviter l'exposition répétée aux rayons X. De même, un seul examen tomodensitométrique, en limitant les doses, peut être utilisé lorsque cela est essentiel à des fins diagnostiques, par exemple pour le diagnostic d'une dilatation des bronches ou d'une infiltration pulmonaire. Lorsque c'est possible, la dose d'irradiation la plus faible doit être utilisée, par

exemple, pour un scanner du thorax, ou alors, il faut envisager une alternative telle qu'un examen par IRM, susceptible de fournir des informations similaires à une tomodensitométrie, mais sans les risques associés d'exposition aux radiations.

NB – Dans cette édition du *Guide*, voir *infra* p. 63-66 l'Appendice où l'on trouve la fiche diffusée par l'APRAT depuis mars 2015 :

Radiations et A-T

Risque lié au cancer

P^r Malcolm Taylor

Université de Birmingham

La prédisposition des patients atteints d'A-T à développer des cancers est bien documentée, avec une majorité de tumeurs d'origine lymphoïde dans l'enfance.

Risque général face au cancer

Dans une étude récente¹ de 296 cas consécutifs génétiquement confirmés d'A-T de personnes venant des îles britanniques et des Pays-Bas, 66 patients ont été identifiés comme porteurs d'une tumeur, dont 47 d'origine lymphoïde et 19 d'origine non lymphoïde. Ceci donne un risque global de cancer de 66/296, soit 22 %.

Les tumeurs non lymphoïdes incluent des tumeurs au cerveau, un carcinome hépatocellulaire, des tumeurs endocrines, un cancer du sein et une leucémie myéloïde.

Risque face au cancer dans l'A-T classique

Chez 187 patients présentant un A-T classique (telle que définie par l'absence d'activité kinase ATM dans leurs cellules), 51 tumeurs (40 lymphoïdes et 11 non lymphoïdes) ont été identifiées. Ceci donne un risque de 51/187, soit 27 %. Le développement de tumeurs dans l'enfance (lymphoïdes et cérébrales) chez les patients atteints d'A-T est associé presque exclusivement à l'absence d'activité kinase. Il est important de noter que l'expression d'une activité kinase ATM

¹ A. REIMAN, V. SRINIVASAN, G. BARONE, J. I. LAST, L. L. WOOTTON, E. G. DAVIES, M. M. VERHAGEN, M. A. WILLEMSEN, C. M. WEEMAES, P. J. BYRD, L. IZATT, D. F. EASTON, D. J. THOMPSON et A. M. TAYLOR, « Lymphoid tumours and breast cancer in ataxia-telangiectasia; substantial protective effect of residual ATM kinase activity against childhood tumours », *Br. J. Cancer*, 105, 2011, p. 586-591.

résiduelle avait un fort effet protecteur contre le développement d'une tumeur chez les enfants atteints d'A-T.

Cancer du sein

Les patientes survivantes atteintes d'A-T présentaient un risque significativement accru de cancer du sein avec un niveau de risque cumulatif à l'âge de 50 ans de 45 %. Par définition, la majorité de ces patientes présentaient une forme plus légère d'ataxie-télangiectasie et ont survécu plus longtemps.

Les patients atteints d'A-T porteurs de la mutation c.7271T>G peuvent être particulièrement exposés au risque de cancer du sein. La même mutation a également été identifiée dans une deuxième famille d'A-T où le cancer du sein s'est développé chez les porteurs de la mutation. Les auteurs ont calculé un risque relatif de développer un cancer du sein de 12,7, associé à la présence de cette mutation ATM, comparé à un risque relatif de 74,1 chez les homozygotes¹. Ceci concorde avec le risque accru de cancer du sein également observé chez les patientes porteuses de mutations ATM, avec un risque plus important chez les femmes en dessous de 50 ans².

Les causes principales de la mortalité accrue dans l'A-T sont par conséquent les tumeurs lymphoïdes chez les enfants et les tumeurs non lymphoïdes chez les patients adultes atteints d'A-T. Il est important que les patients puissent avoir une analyse de la mutation ATM.

- 1 T. STANKOVIC, A. M. KIDD, A. SUTCLIFFE, G. M. MCGUIRE, P. ROBINSON, P. WEBER, T. BEDENHAM, A. R. BRADWELL, D. F. EASTON, G. G. LENNOX, N. HAITES, P. J. BYRD et A. M. TAYLOR, « ATM mutations and phenotypes in ataxia telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer », *Am. J. Hum. Genet.*, 62, 1998, p. 334-345.
- 2 D. THOMPSON, S. DUEDAL, J. KIRNER, L. MCGUFFOG, J. LAST, A. REIMAN, P. BYRD, M. TAYLOR et D. F. EASTON, « Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers », *J. Nat. Cancer Inst.*, 97, 2005, p. 813-822.

Traitement du cancer

D^r Michael B. Kastan

Directeur exécutif, Duke Cancer Institute,
North Carolina (USA)

D^r John Sandlund

Directeur médical, Centre Leucémie / Lymphome
St Jude Children's Research Hospital,
Memphis (USA)

À ce jour, les résultats sont mitigés dans le traitement du cancer chez les personnes atteintes d'A-T. De nombreux patients semblent présenter une plus grande vulnérabilité à la toxicité des traitements et/ou peuvent être plus susceptibles aux récurrences ou à de nouvelles tumeurs. La rareté de l'A-T et le fait que les cancers sont habituellement traités localement sans centralisation ont ralenti l'accumulation d'expertise clinique sur le traitement du cancer ; ainsi, c'est seulement maintenant qu'une espèce de consensus commence à émerger. Les auteurs ci-dessus se trouvent à l'avant-garde de cette démarche de consolidation des connaissances.

Il n'y a pas actuellement de centre d'expertise unique au Royaume-Uni. Il est recommandé que les cliniciens qui prennent en charge pour la première fois un enfant atteint d'A-T présentant un cancer en discutent avec des collègues qui ont une expérience récente de ce type de prise en charge. L'association A-T Society est en mesure de vous mettre en contact avec des collègues disposant de l'expérience adéquate, au Royaume-Uni ou à l'étranger. Les recommandations suivantes sur le traitement ont déjà été diffusées individuellement par les auteurs et incluses dans un article publié récemment¹.

¹ J. T. SANDLUND, M. M. HUDSON, W. KENNEDY, M. ONCIU et M. B. KASTAN, « Pilot study of modified LMB based therapy for children with ataxia-telangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies », *Pediatr. Blood Cancer*, 61, 2014, p. 360-362.

Suggestion de prise en charge et recommandations de soins pour les enfants atteints d'A-T et de cancer

Près de 10 à 30 % des patients atteints d'A-T vont développer une tumeur maligne au cours de leur vie. La grande majorité de ces cancers est d'origine lymphoïde. Il n'existe pas de consensus sur la stratégie optimale de traitement des enfants atteints d'A-T qui développent des tumeurs malignes hématopoïétiques. Historiquement, beaucoup de ces enfants ont reçu une thérapie beaucoup moins intensive que l'approche conventionnelle pour les patients non atteints d'A-T présentant des tumeurs malignes similaires à la même époque de traitement. Bien que ces approches moins intensives puissent être issues de la perception que ces enfants ne pourraient pas tolérer une thérapie intensive, il n'existe en fait aucune donnée suggérant que ces enfants ne peuvent pas tolérer une thérapie intensive. Cependant, il est clair que les enfants atteints d'A-T nécessitent une modification de certains composants de la thérapie intensive.

Suggestions de recommandations d'administration de la chimiothérapie :

- les enfants atteints d'A-T ont une hypersensibilité aux radiations ionisantes. Ainsi, cette modalité devrait être évitée autant que possible dans la prise en charge. De même, les médicaments radiomimétiques tels que la bléomycine devraient également être évités ;
- les enfants atteints d'A-T sont moins capables de compenser la faiblesse musculaire induite par la vincristine du fait de l'ataxie sous-jacente. De ce fait, l'administration hebdomadaire de vincristine peut ne pas être très bien tolérée. Ainsi, au premier signe de faiblesse, l'administration de vincristine doit être interrompue ou réduite à un dosage inférieur. La vinblastine qui est associée à une neurotoxicité moindre que la vincristine pourrait s'avérer plus sûre à utiliser ;
- les enfants atteints d'A-T s'avèrent présenter un risque plus élevé de cystite hémorragique liée au cyclophamide et/ou à l'ifosfamide. Des complications peuvent se développer plusieurs mois après administration du médicament. Par conséquent, il est important que les patients reçoivent une hydratation abondante et du mesna lors de l'administration de ces médicaments, quelle que soit l'intensité de la dose ;
- les enfants atteints d'A-T peuvent avoir une plus forte toxicité des voies gastro-intestinales induite par le méthotrexate que les patients non atteints

d'A-T. Par conséquent, les efforts pour optimiser l'excrétion des substances (c.-à-d. hydratation abondante, alcalinisation adéquate de l'urine et non-concomitance de l'utilisation d'autres agents néphrotoxiques), doivent être intégrés au plan de traitement, ainsi que la surveillance étroite des niveaux de méthotrexate et un apport énergétique de folates (léderfoline) leucovorine en antidote ;

- le potentiel d'augmentation du risque d'hypersensibilité associée à l'utilisation d'inhibiteurs de la topo-isomérase, tels que l'étoposide et l'adriamycine chez les patients atteints d'A-T a amené certains investigateurs à utiliser empiriquement une stratégie de réduction de la dose à 3/4 avec ces agents, sauf dans le cas d'une mauvaise réponse au traitement initial, auquel cas le dosage entier est utilisé.

Près de 10 à 30 % des patients atteints d'A-T vont développer une tumeur maligne au cours de leur vie. La grande majorité de ces cancers est d'origine lymphoïde. Il n'y a pas de consensus sur la stratégie optimale de traitement des enfants atteints d'A-T qui développent des tumeurs hématopoiétiques malignes.

Suggestion de recommandations de soins de soutien :

- placement d'un cathéter de Hickman à double lumière : ceci facilite la libération de la chimiothérapie, des antibiotiques et la nutrition parentérale le cas échéant ;
- consultation nutritionnelle et suivi : les enfants atteints d'A-T peuvent avoir plus de difficultés à maintenir un poids acceptable au cours d'une chimiothérapie ;
- consultation de neurologie et IRM du cerveau pour obtenir les valeurs initiales avant la chimiothérapie ;

- hémocultures et initiation précoce d'antibiotiques à large spectre pour la fièvre avec neutropénie, la fièvre sans neutropénie ou un aspect maladif (même en cas de changement subtil) ;
- les radiographies à visée diagnostique sont généralement évitées chez les patients atteints d'A-T. Cependant, elles doivent être envisagées en cas de nécessité pour donner les soins médicaux appropriés. Dans certaines situations, des examens par IRM ou échographie peuvent être utilisés au lieu des rayons X ;
- antibiothérapie prophylactique ;
- protecteurs gastriques ;
- IVIG peut être envisagé dans certains cas, par exemple, dans les infections virales inhabituelles telles que l'adénovirus.

Il n'y a pas actuellement de centre d'expertise unique au Royaume-Uni. Il est recommandé aux cliniciens qui, pour la première fois, prennent en charge pour un cancer un enfant atteint d'A-T, de discuter avec des collègues qui ont une expérience récente de ce type de traitement. L'association A-T Society est en mesure de vous mettre en contact avec des collègues disposant de l'expérience adéquate au Royaume-Uni ou à l'étranger.

Anesthésie générale

D' Jon Davies

Anesthésiste consultant

Il y a peu d'informations à ce jour sur les risques posés par cette maladie très rare et les précautions recommandées consistent à effectuer une évaluation complète des différents systèmes avant une anesthésie :

- neurologique, en particulier évaluer la fonction cérébelleuse et bulbaire ;
- respiratoire et cardiovasculaire, compte tenu de la pneumopathie chronique et également des effets sur la fonction cardiaque de l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire ;
- hématologique, recherche de tumeurs malignes se traduisant par des pancytopenies et nécessitant une transfusion pré-opératoire de sang et de plaquettes.

Les patients ont un risque accru d'inhalation du fait des séquelles neurologiques de la maladie, et certains peuvent avoir besoin de ventilation post-opératoire ou d'assistance respiratoire. Ils sont également considérés comme ayant un risque d'intolérance au glucose et le taux de glucose sérique péri-opératoire peut être élevé. Compte tenu de la probabilité d'immunodéficience, une aseptie rigoureuse au cours de la période péri-opératoire est obligatoire. Il est également important d'avoir une utilisation judicieuse des myorelaxants en présence d'une maladie neurologique progressive. L'utilisation de succinylcholine peut provoquer une hyperkaliémie chez les patients présentant une neuropathie importante et une faiblesse musculaire.

Un article récent¹ d'un groupe de chercheurs de l'hôpital John Hopkins de Baltimore a examiné les dossiers de 21 patients atteints d'A-T ayant subi 34 épisodes d'anesthésie générale pour un total de 41 procédures sur une période de 15 ans

1 J. L. LOCKMAN, A. J. ISKANDER, M. BEMBEA, T. O. CRAWFORD, H. M. LEDERMAN, S. MCGRATH-MORROW et R. B. EASLEY, « Anesthetic and perioperative risk in the patient with Ataxia-Telangiectasia », *Pediatric Anesthesia*, 22 (3), 2012, p. 256-262.

(1995-2009). Cette série est considérée comme la plus importante publiée à ce jour. Ils ont établi que les patients peuvent être anesthésiés avec un risque comparable à celui des autres patients pédiatriques avec des problématiques médicales complexes.

Dans cette série, tous les patients étaient vus dans un centre de soins multidisciplinaire, par des spécialistes de pneumologie, de neurologie et d'immunologie, permettant une optimisation péri et pré-opératoire et un suivi post-opératoire spécifiques à la maladie. Il n'y a pas eu de complications d'anesthésie au cours de la période péri-opératoire et pas d'admissions inattendues dans l'unité de soins intensifs pédiatriques. Un quart des patients qui sont passés par la salle de réveil normal ont eu besoin d'une supplémentation en oxygène, en général par sonde nasale, jusqu'à 24 heures après l'opération. Au regard de la population complexe de patients, tous les patients ont été anesthésiés dans un contexte d'hospitalisation, même si un cinquième a pu rentrer à domicile dans la même journée après l'opération. Tous les patients, y compris ceux admis en unité de soins intensifs pédiatriques, ont survécu.

Les problèmes respiratoires non identifiés sont considérés comme pouvant provoquer la plupart des problèmes au cours de la période péri-opératoire et l'on pense que des services de soins critiques doivent être disponibles pour la stabilisation et l'optimisation. Ceci est particulièrement vrai pour les procédures imprévues/urgentes. Malgré un taux élevé de co-morbidités chez leurs patients, ils ont trouvé une situation de ventilation intra-opératoire stable (telle que mesurée par le CO_2 de fin d'expiration, les volumes courants expirés, la fraction d' O_2 inspirée, l'oxymétrie de pouls, les pics de pression inspiratoire et la fréquence respiratoire).

**Les
problèmes respiratoires
non reconnus sont considérés
comme la cause probable de la plupart des
problèmes de la période péri-opératoire. Des
services de soins critiques doivent être
disponibles pour la stabilisation et
l'optimisation.**

Ils ont attribué ceci à leur stratégie de prise en charge des patients par la mise en œuvre de techniques d'optimisation pulmonaire comprenant une consultation d'évaluation, le test, le traitement et le suivi des fonctions respiratoires.

Voir également

- *Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications*, par Bruno Bissonette, Igor Luginbuehl, Bruno Marciniak et Bernard J. Dalens, McGraw-Hill Medical, 2006.
- *Anesthesia For Genetic, Metabolic & Dysmorphic Syndromes of Childhood*, par Victor C. Baum et Jennifer E. O'Flaherty, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.



Prise en charge diététique

Annette Brown

Orthophoniste

Problèmes de la prise en charge diététique dans l'A-T

La coordination et les autres problèmes neurologiques qui se développent au cours du temps dans l'A-T peuvent compromettre la nutrition et l'hydratation des personnes atteintes d'A-T de plusieurs manières. Ces problèmes d'alimentation (manger, boire, avaler) sont connus sous le terme de « dysphagie ».

Parmi les problèmes touchant les personnes atteintes d'A-T, on trouve :

- la difficulté à amener la nourriture à ou dans la bouche ;
- des problèmes de synchronisation et de coordination de la déglutition ;
- le contrôle réduit de la nourriture dans la bouche et/ou l'hypersalivation ;
- des difficultés de maintien d'une posture stable pour manger et boire ;
- des difficultés de maintien d'une nutrition et d'une hydratation par voie buccale adéquates à cause de la fatigue au moment de manger et boire.

Le but d'une intervention diététique est de promouvoir la santé et le bien-être en répondant aux besoins nutritionnels et en empêchant ou en réduisant l'impact de complications telles que l'infection, le manque d'énergie et le manque de coordination. Une nutrition adéquate est également essentielle pour garantir une croissance appropriée.

- les difficultés à mastiquer et à former le bol alimentaire ;
- la difficulté à vider la bouche et à déglutir ;
- la fausse route d'aliments ou de liquides qui pénètrent les voies respiratoires (inhalation) et pouvant ou non provoquer la toux ou l'étouffement ;
- le reflux gastro-œsophagien d'aliments ou de liquides.

Ces facteurs peuvent être exacerbés par des symptômes tels que la fatigue et les infections. Ils peuvent réduire la prise d'aliments et de boissons et diminuer le plaisir associé à l'alimentation, avec comme conséquence chez les enfants atteints d'A-T qu'ils finissent souvent par en perdre l'envie de manger. Un mauvais apport nutritionnel conduit à la perte de poids et à la dénutrition qui, à son tour, augmente la fatigue et la vulnérabilité à l'infection et à d'autres maladies.

La prise en charge de ces problèmes peut nécessiter le soutien d'un orthophoniste, qui peut aider à gérer les défis physiques représentés par les gestes à faire pour manger et boire, et l'aide d'un diététicien qui peut assurer que l'enfant reçoit une alimentation adéquate.

Soutien de l'orthophoniste

Il est important que les parents, les éducateurs et les autres personnes en charge d'enfants atteints d'A-T surveillent étroitement leur capacité à manger et à boire. Ceci doit être complété par des évaluations régulières effectuées par un orthophoniste ayant reçu une formation sur la dysphagie. Nous suggérons *a minima* une évaluation annuelle, mais il est souhaitable de mettre en place des évaluations plus fréquentes, en particulier lorsque les symptômes de l'A-T changent et que les stratégies de compensation nécessitent éventuellement une réévaluation.

De nombreux décès dus à l'A-T sont provoqués par une atteinte pulmonaire. Il est probable que la dysphagie y contribue, à la fois directement par les morceaux d'aliments, les boissons ou la salive qui pénètrent les poumons et indirectement, du fait de la malnutrition qui peut réduire la capacité du corps à se protéger des infections ou à les combattre.

Un orthophoniste évaluera la fonction oro-motrice et déterminera la sécurité et l'efficacité de l'alimentation, de la prise de boisson et de la déglutition. Un orthophoniste sera en mesure de conseiller sur les stratégies de compensation pour faciliter la prise d'aliments et de boissons et réduire le risque d'étouffement ou de fausse route. Ces stratégies incluent des changements de régime, par exemple, le choix d'aliments à texture molle ou d'aliments faciles à mâcher, ou

des boissons épaissies si nécessaire, ainsi que des recommandations posturales du kinésithérapeute. Des stratégies utiles pour les personnes atteintes d'A-T sont suggérées ci-dessous, cependant, une évaluation et des recommandations orthophoniques individuelles sont nécessaires :

- **SE TENIR DROIT** : une position assise en gardant le dos droit est généralement plus appropriée pour une déglutition sans danger. Il est préférable de rester droit quelques minutes après avoir mangé ;
- **POSITION DE LA TÊTE** : la tête, le cou et le tronc doivent être alignés. Essayez de pointer le menton vers le bas et d'éviter les positions où la tête est poussée en arrière (avec les yeux vers le plafond) ;
- **BOIRE AVEC UNE PAILLE EN FAISANT ATTENTION** : utiliser une paille pour boire aide à maintenir une bonne position de la tête, mais il convient de faire attention à avaler par petites gorgées. Avaler rapidement par une paille favorise le risque de fausse route ;
- **PRENDRE DES PETITS MORCEAUX** ;
- **ALTERNER ENTRE LES LIQUIDES ET LES SOLIDES** pour aider à dégager la bouche et la gorge.

En cas de suspicion d'inhalation, il peut être approprié d'effectuer une vidéo-fluoroscopie pour évaluer la situation. Cependant, dans la mesure où ceci implique une irradiation et que l'A-T est associée à une radiosensibilité accrue, ceci ne doit être entrepris que si c'est important pour clarifier la situation.

Soutien du diététicien

Le but de l'intervention diététique est de promouvoir la santé et le bien-être en répondant aux besoins nutritionnels et en empêchant ou en réduisant l'impact de complications telles que les infections, le manque d'énergie et le manque de coordination. Une nutrition adéquate est également essentielle pour garantir une croissance appropriée.

La prise en charge diététique des enfants atteints d'A-T est similaire à la prise en charge d'autres maladies dégénératives. Au Centre national A-T qui existe au Royaume-Uni, un diététicien diplômé fait partie de l'équipe multidisciplinaire, collaborant étroitement avec l'équipe médicale et les autres professionnels de santé, y compris les orthophonistes. Localement un diététicien diplômé avec expérience en pédiatrie pourra apporter conseils et soutien.

Les consultations au Centre national A-T britannique sont une occasion d'évaluer le statut nutritionnel et d'identifier les changements pouvant affecter la nutrition.

À chaque visite, une évaluation est effectuée, y compris l'estimation de l'apport nutritionnel et l'examen du poids, de la taille et de la croissance.

Les conseils diététiques pour l'enfant et sa famille sont basés sur des facteurs individuels. Ils peuvent être particulièrement utiles lors des périodes de transition, par exemple un changement d'école, qui peuvent impacter substantiellement la nutrition et l'hydratation. Le diététicien donnera une synthèse écrite des recommandations après la visite et se chargera de la coordination et de la liaison avec ses collègues diététiciens du centre local qui suit l'enfant.

Les interventions diététiques se font en général sur les bases suivantes :

- recommandations générales pour les enfants dont l'appétit est bon et qui grandissent conformément aux attentes ;
- recommandations pour l'enfant et la famille qui doivent encourager une nutrition optimale et une hydratation adéquate incluant une variété d'aliments sur la base des groupes principaux d'aliments identifiés dans le programme *Eat Well Plate*¹, adapté à l'âge et aux besoins culturels ;
- soutien nutritionnel pour les enfants ayant des difficultés à manger et à boire ;
- surveillance régulière du poids et de la taille : elle est importante pour identifier les problèmes à un âge précoce et prévenir la perte de poids et la sous-nutrition lorsque c'est possible. Des petits repas et des goûters fréquents avec des aliments riches sur le plan nutritionnel, tels que les produits au lait entier et les aliments enrichis, doivent être favorisés. Des compléments nutritionnels à avaler et autres produits sur prescription disponibles auprès du médecin généraliste peuvent améliorer l'apport nutritionnel. En cas de risque d'inhalation, un orthophoniste pourra donner des conseils sur la modification des textures, en liaison avec le diététicien sur la manière dont cela affectera la prise d'aliments et de boissons ;
- nutrition entérale par gastrostomie ou jéjunostomie pour compléter ou remplacer une alimentation par voie buccale.

La nutrition entérale permet de répondre aux besoins nutritionnels et d'hydratation tout en réduisant le risque d'inhalation et d'infections associées. Lorsque les efforts pour maintenir le poids et l'hydratation par l'alimentation orale n'apportent pas une nutrition suffisante, la mise en place d'une sonde doit être discutée avec

¹ Publié par Public Health England en association avec le gouvernement du Pays de Galles, le gouvernement écossais et l'agence Food Standards Agency en Irlande du Nord.

la famille. La plupart des parents sont réticents, et c'est compréhensible, à l'idée de la mise en place d'une sonde nutritionnelle ou gastrostomie. Cependant, en discuter avec une autre famille ayant l'expérience directe des bénéfices de cette méthode peut s'avérer utile.

Les risques et bénéfices potentiels de cette procédure doivent être discutés en profondeur en permettant à la famille et à l'enfant d'exprimer totalement leurs points de vue et préoccupations. Il doit être établi clairement qu'avoir une gastrostomie ne constitue pas un choix binaire de « tout ou rien » et que la plupart des gens peuvent continuer à manger normalement. Cependant, une sonde nutritionnelle peut soulager fortement de la pression de devoir manger suffisamment et, ainsi, rendre les repas plus détendus et agréables.

Il est essentiel qu'un enfant alimenté par sonde nutritionnelle soit en contact régulier avec une équipe locale de diététiciens pour bénéficier de conseils et de soutien, y compris sur l'adaptation des régimes alimentaires aux changements de besoins nutritionnels.

La nutrition entérale permet de répondre aux besoins de nutrition et d'hydratation tout en réduisant le risque d'inhalation et d'infections associées.

Prise en charge de kinésithérapie

Janet Corderoy

Kinésithérapeute

Les objectifs clés de la kinésithérapie chez les enfants atteints d'ataxie-télangiectasie sont d'optimiser et de maintenir l'activité fonctionnelle. Les kinésithérapeutes travaillent avec les enfants et leurs familles, les impliquant dans toutes les prises de décision, en particulier pour les activités physiques, et en fournissant équipements et conseils dans un contexte éducatif.

Ils établissent le lien avec l'équipe multidisciplinaire autour de la santé, de l'éducation et du soutien social afin de fournir les ressources et l'environnement nécessaires adaptés à chaque enfant. Le but est d'aider l'enfant à réaliser son potentiel et maintenir ses compétences motrices à un niveau adéquat. Une évaluation et un examen permanents doivent être assurés du fait de la nature évolutive de la maladie, en tenant compte des points suivants.

Prise en charge posturale

Dès que possible, un système de prise en charge posturale 24 heures sur 24 doit être mis en place. Optimiser la posture favorisera le maintien des capacités fonctionnelles, de l'équilibre en position assise et en station debout, et de la fonction respiratoire. Cette prise en charge doit inclure une discussion sur le positionnement nocturne et les équipements appropriés pour maintenir une posture symétrique préservant l'intégrité de la colonne vertébrale dans toutes les positions.

Orthèses de marche

Les orthèses doivent être envisagées lorsqu'un déséquilibre musculaire ou un changement de tonicité provoquent un raccourcissement musculaire ou limitent l'activité fonctionnelle. Supporter son propre poids, c'est-à-dire la marche et la station debout, peut aider à maintenir un étirement musculaire conséquent, évitant ainsi les risques de rétraction des membres inférieurs.

Des attelles de repos portées la nuit peuvent être nécessaires pour maintenir la longueur des muscles et la position des pieds. Le port d'attelles peut être introduit en journée pour maintenir une mobilité sûre et fonctionnelle. Une évaluation et un examen par un orthésiste, en lien avec le kinésithérapeute, peuvent être nécessaires pour des attelles plus complexes.

Force musculaire et activité

Toutes les formes d'activité sont utiles et doivent être encouragées. Ceci peut inclure une base d'exercices de renforcement spécifiques et tous les sports. La technologie peut aider avec des jeux de mouvement, en particulier lorsque ces jeux sont possibles en position assise. L'accent sera mis sur l'aspect ludique et ces moments peuvent constituer des opportunités importantes d'interaction sociale pour les enfants et leurs familles.

Prise en charge respiratoire

Lorsque c'est nécessaire, il convient d'évaluer et de conseiller afin de garantir une bonne évacuation des sécrétions bronchiques et permettre une identification précoce des infections pulmonaires. Les techniques d'évacuation des sécrétions peuvent inclure des exercices de respiration, des techniques manuelles et autres types de méthodes, en utilisant le jeu, par exemple le « *blow football* » qui consiste à souffler sur une balle (type ping-pong) pour la diriger dans le camp adverse. L'activité régulière et l'exercice seront également des éléments importants pour améliorer la fonction respiratoire.

Fatigue

Les enfants se fatiguent rapidement, ce qui peut affecter leurs activités d'apprentissage, les exercices physiques et les activités sociales. Ils ont besoin

de temps de repos appropriés au cours de la journée. Ces temps de repos peuvent être des moments de vraie sieste ou de jeu calme.

Éducation

Au besoin, des conseils peuvent être donnés sur l'adaptation du programme d'éducation physique, des visites sur le terrain peuvent être organisées pour évaluer l'environnement et donner des conseils sur l'utilisation d'équipements et/ou un programme spécifique d'exercices à l'école.

Social

Il est important d'encourager des activités sociales qui ne soient pas juste liées à l'école pour favoriser le bien-être physique et émotionnel de l'enfant. En général, c'est une occasion très importante d'encourager les activités physiques.

Lorsque les enfants approchent l'âge de transition vers les services adultes, il est vital d'identifier les besoins multidisciplinaires qu'ils vont avoir. Les services disponibles localement peuvent varier énormément d'un endroit à un autre et l'accès aux services pour adultes peut être soumis à des listes d'attente. Établir un contact précoce avec les services pour adultes permet d'assurer une transition progressive et sans rupture.

Il est important d'encourager les activités sociales autres que l'école en tenant compte du bien-être physique et émotionnel de l'enfant.

Autres problèmes

D^r Mohnish Suri

Généticien clinique consultant

Développement pubertaire

Les enfants atteints d'A-T classique présentent un risque de retard pubertaire ou de défaut d'apparition de la puberté, manifesté par le retard ou l'absence de développement des caractères sexuels secondaires, et l'aménorrhée ou des règles irrégulières chez les filles. Ceci peut également être associé à l'absence ou la réduction de la poussée de croissance pubertaire se traduisant par une petite taille à l'âge adulte. Le retard ou le défaut de développement pubertaire peut être associé à des niveaux de FSH plus élevés. Les femmes adultes atteintes d'A-T classique sont également à risque accru de défaillance ovarienne précoce se traduisant par une ménopause prématurée.

Le retard pubertaire et la réduction de la poussée de croissance pubertaire ne sont observés que peu fréquemment chez les enfants présentant une variante d'A-T.

Les données relatives au développement et au progrès pubertaire dans l'A-T sont limitées et il est recommandé d'évaluer et surveiller le développement pubertaire chez tous les enfants atteints d'A-T. Les enfants qui manifestent un retard ou un défaut de développement pubertaire doivent être vus par un endocrinologue pédiatrique, pour des explorations qui seraient recommandées chez tout enfant présentant un retard ou un défaut de développement pubertaire, afin de déterminer la cause du problème.

Scoliose

Malgré les comptes rendus isolés concernant le développement de la scoliose chez les patients atteints d'A-T, il n'existe pas actuellement de données disponibles dans la littérature médicale sur la prévalence de la scoliose chez les patients atteints d'A-T, sur l'âge d'apparition, le taux de progression ou les facteurs qui y contribuent. De même, très peu d'informations sont disponibles concernant les résultats des interventions chirurgicales chez les patients atteints d'A-T.

Au Royaume-Uni, un audit préliminaire de ces données rassemblées par le Centre national de clinique pédiatrique britannique de l'A-T a montré que 17 % des enfants atteints d'A-T présentent une scoliose. L'âge au moment du diagnostic allait de 18 mois à 14 ans et la sévérité en variait de modérée à sévère. La plupart des patients atteints de scoliose présentaient une A-T classique, mais une scoliose a également été rapportée chez un patient atteint d'une variante d'A-T.

Sur la base de cet audit, il est recommandé d'évaluer et de contrôler le risque de scoliose chez tous les enfants atteints d'A-T. Si une scoliose est identifiée, il est recommandé d'orienter l'enfant vers un service régional spécialiste de la pathologie rachidienne pour des explorations approfondies afin d'en déterminer la sévérité et le traitement. Les parents doivent également être conseillés par un kinésithérapeute et un ergothérapeute en pédiatrie sur la posture correcte à rechercher pour leur enfant dans le fauteuil roulant et pendant le sommeil. Une radiographie unique pour évaluer la sévérité de la scoliose peut être réalisée, mais il est préférable d'éviter de répéter les radiographies de la colonne vertébrale. Des examens de suivi par IRM de la colonne vertébrale peuvent être envisagés mais par des techniques de repérage visuel de la courbure de la déviation rachidienne.

L'intervention chirurgicale pour traiter une scoliose sévère ou progressive doit être réalisée dans un CHU disposant d'une unité pédiatrique de soins intensifs, à la suite d'une évaluation pré-opératoire par un pneumopédiatre et un immunologue ainsi qu'un anesthésiste pédiatrique.

Une restriction de la fonction respiratoire constitue un facteur de risque majeur d'une issue défavorable après le démarrage de la ventilation mécanique chez les adolescents atteints d'A-T. Une intervention chirurgicale chez un patient atteint d'A-T, où une ventilation mécanique pourrait s'avérer nécessaire, mérite une réflexion approfondie.

L'A-T est une maladie pour laquelle beaucoup de choses sont mal connues ou peu comprises. Notre compréhension de la maladie change en permanence, à mesure qu'avancent nos connaissances scientifiques et médicales et les possibilités d'interventions médicales et thérapeutiques à notre disposition.

Appendice

On trouvera aux pages 64-66 un ajout spécifique à la version française de ce *Guide*. Est ici publiée la fiche de recommandations élaborée par Michel Bourguignon de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire) et par Nicolas Foray de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Ce texte fait suite au *workshop international A-T and Radiation*, organisé conjointement par Nicolas Foray de l'INSERM et l'APRAT à Clermont-Ferrand les 7 et 8 novembre 2013, qui a permis de faire le point sur la radiosensibilité des personnes homozygotes et hétérozygotes A-T et de préciser les indispensables précautions à prendre vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants pour les patients A-T.

Prudence vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants des patients atteints d'A-T et des personnes porteuses hétérozygotes

25 février 2015

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie génétique autosomique récessive rare (1/100 000 dans la population) causée par les mutations du gène ATM porté par le chromosome 11¹⁻². La protéine ATM est essentielle à une signalisation et une réparation normales des cassures de l'ADN et des cassures chromosomiques³⁻⁴. Les patients homozygotes présentent un syndrome d'ataxie-télangiectasie d'expression variable. De plus, l'A-T est le syndrome génétique associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'homme et à l'une des plus fortes prédispositions aux lymphomes (3 à 10 fois plus élevée que la normale)⁵⁻⁶. Dans les années 1970, la radiothérapie corps entier des patients AT a conduit systématiquement à des décès dès la première séance d'irradiation⁷.

Les personnes porteuses des mutations hétérozygotes, environ 1 % de la population, ne présentent pas de syndrome d'ataxie-télangiectasie, mais elles ont une forte prédisposition au cancer (1 à 5 fois plus élevée que la normale)⁸. Même si aucun cas clinique de radiosensibilité tissulaire n'a été officiellement reporté après radiothérapie chez les porteurs de mutations hétérozygotes d'ATM, la littérature scientifique incite à la prudence⁹.

- 1 R.A. GATTI, « Localizing the genes for ataxia-telangiectasia: A human model for inherited cancer susceptibility », *Advances in cancer research*, 56, 1991;56, p. 77-104.
- 2 K. SAVITSKY, A. BAR-SHIRA, S. GILAD, G. ROTMAN, Y. ZIV, L. VANAGAITE, D. A. TAGLE, S. SMITH, T. UZIEL, S. SFEZ *et al.*, « A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to pi-3 kinase », *Science*, 268, 1995, p. 1749-1753.
- 3 M. F. LAVIN, « Ataxia-telangiectasia: From a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer », *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 9, 2008, p. 759-769.
- 4 N. FORAY, A. PRIESTLEY, G. ALSBEIH, C. BADIE, E. P. CAPULAS, E. P. ARLETT *et* E. P. MALAISE, « Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks », *International journal of radiation biology*, 72, 1997, p. 271-283.
- 5 A. M. TAYLOR, D. G. HARNDEN, C. F. ARLETT, S. A. HARCOURT, A. R. LEHMANN, S. STEVENS *et* B. A. BRIDGES, « Ataxia telangiectasia: A human mutation with abnormal radiation sensitivity », *Nature*, 258, 1975, p. 427-429.
- 6 A. M. TAYLOR, J. A. METCALFE, J. THICK *et* Y. F. MAK, « Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia », *Blood*, 87, 1996, p. 423-438.
- 7 J. L. MORGAN, T. M. HOLCOMB *et* R. W. MORRISSEY, « Radiation reaction in ataxia telangiectasia », *American Journal of diseases of children*, 116, 1968, p. 557-558.
- 8 M. SWIFT, D. MORRELL, R. B. MASSEY *et* C. L. CHASE, « Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia », *N. Engl. J. Med.*, 325, 1991, p. 1831-1836.
- 9 W. K. DAHL BERG *et* J. B. LITTLE, « Response of dermal fibroblast cultures from patients with unusually severe responses to radiotherapy and from ataxia telangiectasia heterozygotes to fractionated radiation », *Clin. Cancer Res.*, 1, 1995, p. 785-790.

Recommandations pour les patients A-T homozygotes

► Radiothérapie : attention danger !

Il y a nécessité absolue d'éviter toute exposition à des irradiations ionisantes à visée thérapeutique (radiothérapie). Encore récemment, le cas d'un décès a été décrit aux États-Unis : un patient souffrant d'un syndrome hyper-IgM et porteur d'une tumeur de Wilms a succombé après radiothérapie. L'autopsie a révélé une mutation homozygote du gène ATM¹.

► Radiologie diagnostique : attention prudence !

L'une des idées les plus communément répandues est que les doses et l'énergie des rayons X délivrées pendant un examen diagnostique en radiologie étant plus faibles que celles utilisées en radiothérapie, les porteurs de mutations du gène ATM pourraient être exposés sans risque lors de radiographies, mammographies ou scanners. La littérature scientifique la plus récente montre pourtant l'existence d'un phénomène non linéaire d'hypersensibilité aux faibles doses, observé généralement de 1 mGy à 500 mGy, et dont les effets délétères s'aggravent pour les énergies de rayons X inférieures à 100 kV (domaine de la radiologie). Les patients A-T sont précisément sensibles à ce phénomène²⁻³. La prudence s'impose également puisque les patients A-T ont une très forte prédisposition aux cancers, notamment aux lymphomes radioinduits qu'il convient de ne pas favoriser. Ainsi, on devra faire appel aux techniques d'imagerie médicale non irradiantes (échographie et imagerie par résonance magnétique IRM) et les explorations de radiologie à visée diagnostique doivent être proscrites en première intention ; cependant, dans le cas où le pronostic vital serait en jeu et nécessiterait un radiodiagnostic, la prise de décision doit s'effectuer en concertation avec les spécialistes de cette maladie.

Recommandations pour les personnes A-T hétérozygotes

Concernant l'exposition aux radiations ionisantes de la très grande majorité de porteurs de mutations hétérozygotes d'ATM, la littérature est également très claire

- 1 B. M. PIETRUCHA, E. HEROPOLITANSKA-PLISZKA, A. WAKULINSKA, H. SKOPCZYNSKA, R. A. GATTI et E. BERNATOWSKA, « Ataxia-telangiectasia with hyper-IgM and Wilms tumor: Fatal reaction to irradiation », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 32, 2010, p. 28-30.
- 2 B. MARPLES et S. J. COLLIS, « Low-dose hyper-radiosensitivity: Past, present, and future », *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 70, 2008, p. 1310-1318.
- 3 C. THOMAS, J. MARTIN, C. DEVIC, M. DISERBO, J. THARIAT et N. FORAY, « Impact of dose-rate on the low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance (hrs/irr) response », *International journal of radiation biology*, 89, 2013, p. 813-822.

à ce sujet¹⁻² et donc l'exposition aux radiations ionisantes à visée diagnostique doit également être justifiée et limitée pour les porteurs hétérozygotes.

Dans tous les cas, il est très vivement conseillé de contacter les spécialistes de cette maladie trop souvent méconnue avant toute prise de décision : des erreurs fatales ont été commises, souvent par manque d'informations scientifiques³. Rappelons enfin que l'Autorité de Sûreté Nucléaire, lors de la Conférence internationale qu'elle a organisée en 2009, a présenté comme une priorité la prise en compte de la radiosusceptibilité individuelle lors de toute exposition aux radiations ionisantes⁴.

Points de contacts

- Nicolas FORAY, Groupe de radiobiologie - UMR 1052 INSERM - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - 28 rue Laennec - 69008 Lyon
Email : nicolas.foray@inserm.fr
Tél : 04 26 55 67 94 ;
- Pr Michel BOURGUIGNON, Direction Générale - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire - BP17 - 92260 Fontenay-aux-Roses -
Email : michel.bourguignon@irsn.fr
Tél : 01 58 35 92 73
- APRAT - Association Pour la Recherche sur l'Ataxie Télangiectasie - L'Aventino -
1 avenue Massenet - 63400 Chamalières
Email : aprat-aventino@wanadoo.fr
Tél : 04 73 36 76 75 - Fax : 04 73 37 90 80

1 M. SWIFT, D. MORRELL, R. B. MASSEY et C. L. CHASE, « Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia », *N. Engl. J. Med.*, 325, 1991, p. 1831-1836.
2 W. K. DAHL BERG et J. B. LITTLE, « Response of dermal fibroblast cultures from patients with unusually severe responses to radiotherapy and from ataxia telangiectasia heterozygotes to fractionated radiation », *Clin. Cancer Res.*, 1, 1995, p. 785-790.
3 B. M. PIETRUCHA, E. HEROPOLITANSKA-PLISZKA, A. WAKULINSKA, H. SKOPCZYNSKA, R. A. GATTI et E. BERNATOWSKA, « Ataxia-telangiectasia with hyper-IgM and Wilms tumor: Fatal reaction to irradiation », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 32, 2010, p. 28-30.
4 <http://www.asn.fr/index.php/S-informer/Actualites/2009/Bilan-de-la-1ere-conference-internationale-sur-la-radioprotection-des-patients>.

**Nos publications sont disponibles gratuitement
sur simple demande par mail : aprat-aventino@wanadoo.fr
ou *via* notre site internet : www.aprat.fr**

PROGRESS REPORT

Découvertes cliniques - Recommandations aux patients A-T
Chamalières, mars 1994
(épuisé)

KINÉSITHÉRAPIE ET A-T

Synthèse des deux rencontres organisées par l'APRAT à Clermont-Ferrand en 1995
Chamalières, juin 1996

ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET RÉÉDUCATION

Table ronde organisée par l'APRAT à Nice, les 20 et 21 novembre 1999
Chamalières, mars 2000

LES PROBLÈMES DU QUOTIDIEN

Rencontre des familles A-T organisée par l'APRAT à Nantes, les 28 et 29 avril 2001
Chamalières, juillet 2001

AU CŒUR DE L'EUROPE

Rencontre A-T organisée par l'APRAT en collaboration avec les associations A-T européennes
DHAG (Allemagne) et GLI AMICI DI VALENTINA (Italie) au Luxembourg, les 7, 8 et 9 mai 2004
Chamalières, novembre 2004

JOURNÉE APRAT 2007 DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la Rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 5 mai 2007
Chamalières, janvier 2008

JOURNÉE APRAT 2009 DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la Rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 16 mai 2009
Chamalières, décembre 2009

JOURNÉE APRAT 2013 DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la Rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 9 novembre 2013
Chamalières, mai 2013

L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE, QU'EST-CE QUE C'EST ?

Mini-guide à l'usage des jeunes et des adolescents qui ont l'A-T,
de leurs frères et sœurs et de leurs camarades
Chamalières, décembre 2011

LES ANALECTES DE L'APRAT

Bulletin d'information de l'association : n° 1 (mars 1998) à 28 (juin 2015)...



APRAT (Association Pour la Recherche sur l'Ataxie Téléangiectasie – association Loi 1901)
avec l'aimable autorisation de l'A-T Society