

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 193

ATAXIE TELANGIECTASIE
EXPERIENCE D'UN SERVICE D'HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zohra AIT EL FADEL

Née le 19 mai 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Ataxie – Télangiectasies – Cancers – Auto immunité.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. A. KILI

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. A. A. BOUSFIHA

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mme. L. HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ لَنَا إِلا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَلَّى
الْحَقَّ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء
من كل واء و سقم

17 JUIN 2013



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*
Pr. BENSOUHA Mohamed
Pr. BENOSMAN Abdellatif
Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie
Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie

Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Saïd
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie

Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amin
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaïb*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo ptisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie

Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Enseignants Militaires**

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



A mes parents...

Aucune dédicace ne sera assez généreuse pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance infinie...

Mon très cher père

Cher père je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'as Poussé à travailler et à réussir.

Cher père j'avoue que si je suis devenue ce que je suis aujourd'hui c'est grâce à tes efforts, à tes conseils et à ta surveillance

Ma chère mère

Ma très chère mère : j'aimerais toujours te remercier pour tous ce que tu as sacrifié pour nous .Je me rappelle vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge...je me souviens aussi que c'était toi qui m'a poussée à choisir la médecine, ce métier noble et humaniste que je suis fière d'avoir choisi comme carrière...

J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.

A la mémoire de mes grand pères

Qui fussent et resteront pour moi, le modèle de patience et de courage.

Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes...

A mes grand mères

En témoignage de ma grande affection.

Que Dieu leurs donnent bonne santé et longue vie...

A mes frères... Ali et Anas

A qui je porte une affection toute particulière,

J'étais toujours votre exemple... et vous étiez toujours confiants en moi...

J'espère être à la hauteur de vos attentes...

Je vous souhaite tout le succès dont vous êtes dignes...

A vous, je dédie ce travail avec tous mes souhaits de bonheur et de réussite...

A ma sœur... Zineb

Tu es vraiment ma raison de vivre, toujours à mes côtés, tu m'as tant encouragé d'être ton modèle...

Je suis tellement fière d'être ta sœur qui t'aime ...

Pour cette raison je ferai l'impossible pour toi.

A toute ma famille...

En témoignage de ma grande affection...

Merci pour votre soutien et votre confiance...

*A toutes les personnes qui ont servis
pour ma formation, mon éducation et mon enseignement.*

A mes amies qui ont marqué ma vie...

*Je n'oublierai jamais nos souvenirs... votre support et votre confiance en
moi...*

A toutes les copines de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

En souvenir des belles et longues années d'étude...

A Tous Ceux Que J'ai Omis De Citer



Remerciements



A notre maitre et Président de thèse
Monsieur le Professeur Khattab Mohamed
Chef de service du centre d'héματο oncologie pédiatrique
Hôpital Ibn Sina - Rabat

C'est pour nous un grand honneur et privilège que vous ayez accepté de présider le jury de cette thèse.

Nous avons été sensibles à la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueillis.

Que votre patience, votre compréhension, votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Veillez acceptez Monsieur le Professeur, dans ce modeste travail mes sincères remerciements et tous le respect que nous vous témoignons.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Kili Amina

Professeur d'hémo oncologie pédiatrique

Chu Ibn Sina Rabat

Tout au long de cette thèse, vous n'avez ménagé ni votre temps, ni vos efforts, malgré les multiples charges qu'impliquent vos fonctions et en vous préoccupant des moindres détails de ce travail.

Votre modestie, votre dynamisme, vos qualités humaines et votre esprit scientifique restent toujours présents en mémoire.

Nous garderons de vos l'image d'un maître dévoué et serviable, dont la présence rassure et la parole apaise.

Vous nous avez toujours accueilli avec sympathie et gentillesse.

Permettez nous, cher Maître, en la circonstance de vous exprimer notre grande admiration, notre profonde reconnaissance et nos chaleureux remerciements.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur Ahmed Aziz Bousfiha
Professeur de pédiatrie
CHU Ibn Rochd Casablanca

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant
avec très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Permettez nous de vous exprimer notre sincère gratitude et notre
considération.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur El Khorassani Mohamed
Professeur d'hémato oncologie pédiatrique
CHU Ibn Sina Rabat

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse.*

Permettez nous de vous exprimer nos respectueux remerciements

A notre maitre et juge de thèse

Madame Hessissen

Professeur d'hémo oncologie pédiatrique

CHU Ibn Sina Rabat

Nos vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par vos propositions.



Sommaire



1- Introduction	1
2- Matériels et méthodes	4
Fiche d'exploitation	5
Observations	9
3- Résultats	21
A-Caractéristiques des patients	22
B-Les manifestations cliniques	22
➔ Les manifestations neurologiques	22
➔ Les télangiectasies	23
➔ Problèmes infectieux au cours de la maladie	23
➔ Autres manifestations	24
C-Les immunoglobulines sériques	25
D-L'étude génétique.....	25
➔ Caryotype constitutionnel	25
➔ Etude génétique	25
E-L'évolution de la maladie	26
4- Discussion et commentaires	28
1-Historique	29
2-Epidémiologie	29
3- Données Anatomo-pathologiques.....	30
3-1 Les lésions du système nerveux.	30
3-2 Les lésions viscérales	32
4- l'ataxie télangiectasie parmi les déficits immunitaires primitifs	33
5- Génétique et variations phénotypiques.....	33

5-1	Génétique.....	33
5-1-1	Les bases moléculaires de l'ataxie télangiectasie.....	33
5-1-2	LA GAMME DES MUTATIONS DU GENE ATM ET LEURS EFFETS	34
	→ Les mutations tronquantes	35
	→ Les mutations faux sens	35
	→ Les mutations du site d'épissage	35
	→ Les mutations fondatrices	35
	→ Les nouvelles mutations ATM	36
5-1-3	Rôle de la protéine ATM.....	36
	→ Rôle de la protéine ATM dans le cycle cellulaire	36
	→ Rôle de la protéine ATM dans le processus apoptotique	37
	→ Rôle de la protéine ATM dans la détection des cassures double-brin	38
5-2	Les corrélations génotype – phénotype	40
5-3	Les mutations du gène ATM chez les patients d'ataxie télangiectasies au Maroc.....	42
6-	Cytogénétique de l'ataxie télangiectasie	44
7-	Les aspects cliniques de l'ataxie télangiectasie	46
7-1	Les manifestations neurologiques	46
7-1-1	Le syndrome cérébelleux	46
7- 1- 2-	les signes extrapyramidaux	50
7- 1- 3	D'autres troubles neurologiques	50
7- 2	les manifestations oculaires	51
7- 3	les manifestations cutanées	55

7- 4 Les manifestations infectieuses	57
8- les investigations para cliniques	59
8- 1 l'étude morphologique du cervelet	59
8- 2 Signes biologiques	61
A- Le déficit immunitaire	61
B- Les marqueurs sériques	62
9- La radiosensibilité	63
10- Prédilection génétique aux cancers chez les homozygotes AT	64
11- les manifestations autoimmunes	66
12- L'hétérozygotie	67
13-Traitement de l'ataxie télangiectasie.	68
13-1- les traitements symptomatiques	68
13-2- Les possibilités thérapeutiques non géniques	72
13-3- Thérapies visant les mutations	73
Conclusion	76
Résumé	78
Annexes	82
Références	87



Liste des illustrations



Liste des figures

- Figure 1 :** Immunohistochimie du cervelet chez un patient avec AT (dysmorphologie des cellules de Purkinje, perte des arborisations secondaires et tertiaires)
- Figure 2 :** Rôle de la protéine ATM après apparition de cassures double-brin.
- Figure 3 :** Enfant de 9 ans atteint d'A-T. Attitude ataxique, Sourire lent et stéréotypé.
- Figure 4:** Télangiectasies vasculaires chez un enfant atteint d'ataxie télangiectasies.
- Figures 5 :** Télangiectasies du lobe de l'oreille
- Figure 6 :** Imagerie par résonance magnétique montrant une atrophie cérébelleuse isolée avec un vermis diminué de taille chez un enfant de 11 ans atteint d'ataxie télangiectasie

Liste des tableaux

Tableau 1 : Manifestations neurologiques des cinq patients de la série

Tableau 2 : le dosage pondéral des immunoglobulines chez les patients

Tableau 3 : les mutations du gène ATM chez les patients de la série.

Tableau 4 : Causes de décès des patients de la série

Tableau 5: Spectre des mutations du gène ATM chez les patients marocains

Tableau 6 : Manifestations autoimmunes des principaux DIP

Tableau 7 : Tableau résumant les traitements symptomatiques de l'ataxie téléangiectasie

Liste des abréviations

AT	: Ataxie- télangiectasie
DIP	: déficit immunitaire primitif
HER	: Hôpital d'enfants de Rabat
Ig	: immunoglobuline
LAL	: leucémie aigue lymphoblastique
MSPID	: Morrocan society for primary immunodeficiency
Obs.	: Observation
SHOP	: Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique



1- Introduction



L'ataxie télangiectasie (AT) est une maladie génétique certes rare mais non exceptionnelle. Elle est à diagnostic clinique généralement facile reposant sur l'association d'une triade clinique caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, des infections respiratoires à répétition et des télangiectasies oculocutanées.

L'AT touche plusieurs organes, elle est caractérisée par une neurodégénération à l'origine d'une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies oculocutanées, un déficit immunitaire, une instabilité génomique, une hypersensibilité aux radiations ionisantes et une prédisposition accrue aux cancers. Bien que les éléments du diagnostic paraissent relativement clairs, l'ataxie télangiectasie est souvent méconnue et le diagnostic est souvent tardif. Sur le plan biologique on trouve chez la grande majorité des patients un taux sérique élevé d'alfa foeto-protéine.

Son incidence est estimée à 1 cas /300.000 naissances. Elle augmente avec le taux consanguinité. Les deux sexes sont atteints et la maladie touche toutes les races (1).

Cette maladie est causée par la mutation récessive du gène ATM, qui joue un rôle capital dans la réponse cellulaire aux dégâts de l'ADN suite au stress endogène et exogène comme les radiations ionisantes, les substances chimiques et les virus (5).

Objectif du travail :

L'objectif de ce travail est :

1- Ressortir le profil épidémiologique, clinique, évolutif et génétique des cas d'ataxie télangiectasie colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique.

2- Mettre le point sur l'ataxie télangiectasie à la lumière des données actuelles de la littérature en axant l'intérêt sur la variabilité du profil phénotypique /génotypique.



2- Matériels et méthodes



Ce travail est une étude rétrospective portant sur les cas d'ataxie télangiectasie colligés et archivés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat durant la période s'étalant de janvier 2000 à mars 2013.

L'exploitation des cas est faite par étude des dossiers médicaux selon une fiche d'exploitation préétablie dont suit un exemplaire :

Fiche d'exploitation n°

Date :

Numéro d'archivage du Dossier:

Nom:

Prénom:

Date de naissance:

Origine géographique:

Niveau socio économique

Scolarité:

Situation dans la fratrie:

Consanguinité parentale:

Vaccination: oui on incomplète Réaction
particulière

Cas similaires dans la famille:

Notion de cancer du sein chez la mère:

Notion de cancer chez l'un des parents:

Notion de cardiopathie ischémique précoce chez l'un des parents:

HISTOIRE DE LA MALADIE :

1-Date du début des premiers symptômes:

2-Date des premières consultations:

3-Diagnostic établi le:

4-Délai du diagnostic

5-Age du diagnostic:

6-Structure où le diagnostic a été établi :

7-Premiers signes révélateurs : Infections Ataxie cérébelleuse

Télangiectasies Autoimmunité

Cancer

8-Signes neurologiques:

Ataxie cérébelleuse

Apraxie oculo-motrice

Dysarthrie

Mouvements choréo-athétosiques

Manifestations sensitives

9-Télangiectasies Oculaires Cutanées Oculo-cutanées

10-Autres anomalies dermatologiques: Taches café au lait Vitiligo Autres

11-Manifestations infectieuses:

Infections à répétitions

Site des infections : Poumons Sinus Autres

Complications infectieuses : DDB Autres

12- Manifestations auto immunes: Type

Evolution

13-Développement de cancer : Type de cancer

Traitement proposé

Evolution

RETENTISSEMENT DE L'ATAXIE TELANGIECTASIE :

Développement psychomoteur

Retentissement nutritionnel

EXPLORATIONS PARACLINIQUES:

Taux d'alfa-foeto proteine:

Dosage pondéral des immunoglobulines: Ig G Ig A IgM

TDM et/ou IRM cérébrale

Examen ophtalmologique:

ÉTUDE GENETIQUE :

EVOLUTION ET SUIVI :

- Patient toujours en vie
- Décès si oui → cause du décès

Commentaires et particularités du cas clinique :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Observations :

Observation 1

K. A, jeune fille née le 20/06/2000, ainée d'une fratrie de deux, sa sœur âgée de trois ans et demi était bien portante. Elle est issue d'un mariage non consanguin et ses parents sont asymptomatiques. Elle était vaccinée selon le programme national d'immunisation. Son développement psychomoteur était normal avec une tenue de la tête à 3 mois, position assise à 6 mois et une marche à un an.

L'histoire de sa maladie remonte à l'âge de 1 an avec des épisodes de fièvre itératifs et de toux grasse pour lesquelles elle était traitée symptomatiquement. Au mois 11/2003 soit à l'âge de 3 ans, elle fut hospitalisée à Tanger pour prise en charge d'un purpura thrombopénique corticosensible. Le mois 05/2005 l'enfant a présenté un deuxième épisode de purpura thrombopénique avec un taux de plaquettes à $4000 /\text{mm}^3$ elle a été remise sous corticoïdes avec une seconde rémission. 3 mois après elle consulte pour des verrues vulgaires diffuses au visage et à tout le tronc. On découvre des télangiectasies conjonctivales bilatérales et des lésions de molluscum contagiosum sur le visage et le tronc. Quelques mois après l'enfant présentait progressivement une hypotonie avec une difficulté à la marche. Son examen neurologique objectivait une marche ataxique avec élargissement du polygone de sustentation, une hypersialorrhée avec une dysarthrie. Une troisième hospitalisation était motivée par une varicelle extensive dans un service de pédiatrie à proximité. Son évolution était favorable sous traitement symptomatique et traitement antiviral (acyclovir).

Amina était adressée au SHOP pour un avis et une prise en charge du 2^{ème} épisode du purpura thrombopénique. Le diagnostic d'ataxie télangiectasie était cliniquement fortement suspecté sur les télangiectasies oculaires (que la maman ni le médecin de proximité n'avaient jamais remarqué) et le syndrome cérébelleux qui était manifeste quelques mois après la 1^{ère} consultation. Le dosage pondéral des immunoglobulines trouvait une hypo-Ig A à 0,13g/l, les alpha foeto-protéines étaient élevées à 197 ng/ml. La TDM cérébrale montrait une atrophie cérébelleuse cortico-sous corticale. L'enfant était décédée à domicile en février 2007 dans un tableau de toux + fièvre traité à proximité sans amélioration, probablement lié à une pneumopathie de déglutition.

Résultats du bilan paraclinique :

Dosage pondéral des immunoglobulines :

IgG : 16,4 g/L (NI: 6 – 13)

IgM : 1,65 g/L (NI:0,4 – 1,6)

IgA : 0,13 g/L (NI :0,6 – 2,2)

Alpha foetoprotéine : 197ng/ml (\leq 9ng/ml)

-La tomодensitométrie cérébrale a montré un élargissement des sillons vermiens et cérébelleux traduisant une atrophie cortico-sous-corticale du cervelet.



Obs1: Lésions de molluscum contagiosum et télangiectasies conjonctivales

Observation 2

Il s'agit de l'enfant BH, née le 20-01-2008, septième d'une fratrie de sept. Elle est issue d'un mariage consanguin, vaccinée selon le programme national d'immunisation. Dans ses antécédents familiaux, elle a une sœur décédée à l'âge de 12 ans qui était alitée à cause d'un syndrome cérébelleux, une tomodensitométrie cérébrale a été réalisée chez elle est revenue en faveur d'une atrophie cérébelleuse prédominante au vermis. Et un frère décédé à l'âge de 11 ans qui a également présenté un syndrome cérébelleux évolutif.

Chez HB, les premiers signes à apparaître était d'ordre infectieux, elle a présenté depuis le mois 07/2008 une fièvre prolongée compliquée d'une convulsion et hypotonie pour laquelle elle a été admise le 01/08/2008 à l'hôpital d'enfants de Rabat où le diagnostic de méningite a été retenu malgré une ponction lombaire initiale négative, le reste du bilan infectieux était également sans particularité. L'évolution était favorable sous Ceftriaxone. 10 jours après, l'enfant refait une fièvre à 40 et une diarrhée glaireuse. Sur le plan biologique la protéine c réactive était à 270 mg/L, la coproculture était négative, l'échographie abdominale a montré une discrète hépatosplénomégalie la ponction lombaire montrait des globules blancs à 41éléments/mm³ à prédominance lymphocytaire (80%), une albuminorrhachie à 0,41 g/L et une glycorrachie à 0,59 pour une glycémie de 1,05 g/L. Le diagnostic d'une infection nosocomiale a été retenu et l'évolution était favorable sous Ceftriaxone et Amikacine.

Une semaine après cet épisode, BH était réadmise à l'hôpital d'enfants de Rabat pour un syndrome fébrile et son examen clinique notait des lésions cutanées pustuleuses du visage, un périonyxis, un œdème palpébral, une stomatite et une lésion pustuleuse et ulcérée au niveau de la fesse. La

radiographie pulmonaire montrait un foyer para hilare droit. Les prélèvements bactériologiques n'isolaient pas de germes. Un traitement antibiotique à base de Ceftriaxone et Vancomycine a été prescrit et l'évolution clinique était favorable. Par ailleurs la numération formule sanguine montrait une anémie hypochrome microcytaire, un taux normal de globules blancs mais avec une neutropénie 290 éléments/mm³, une monocytose à 1640 éléments/mm³. Devant le tableau d'infections à répétition avec neutropénie une antibioprophylaxie à base de Triméthoprime-Sulfaméthoxazole a été prescrite. La sérologie VIH était négative. Le médullograme montrait un aspect cytologique d'une neutropénie médullaire extrême.

La patiente était suivie en consultation mais de façon irrégulière (conditions socio-économiques difficiles), elle avait normalisé de façon intermittente son taux de polynucléaires neutrophiles et n'a pas fait de problèmes infectieux majeurs depuis environ an. Cependant au cours de la consultation (le mois 06/2009), on a constaté que la petite avait un retard à la marche avec des chutes fréquentes, sans nystagmus, une tomodynamométrie a été demandée était sans anomalies. Quelques mois plus tard on a constaté des télangiectasies conjonctivales ce qui a amené à réaliser un bilan orienté vers l'ataxie télangiectasie. Le dosage de l'alfa foeto protéine sérique était à 171,06 ng/ml (normal ≤ 9 ng/ml), Le dosage pondéral des immunoglobulines montrait :

IgA : ≤0,05 g/l VN 0,21 – 1,95 g/l

IgM : 0,95g/l VN 0,24 – 2,10g/l

IgG : 10,36g/l VN 5,04 – 14,64 g/l

Le dosage des sous classes d'Ig G montrent une diminution des IgG3.

Sur le plan des anomalies hématologiques et les infections itératives, après un an sans infections notables, l'enfant a fait des épisodes de fièvre (le 08/10/2011). La NFS a montré une neutropénie avec une anémie hypochrome microcytaire profonde ayant nécessité une transfusion. Un deuxième médullogramme a été réalisé et a montré une moelle richement cellulaire avec des nombreux mégacaryocytes. La lignée neutrophile présentait de discrets signes de dysgranulopoïse à type de métamyélocytes géants et de PNN dégranulés. L'enfant a continué à faire des épisodes de fièvre et de lésions suppuratives cutanées et ORL. Les anomalies hématologiques se sont enrichies de l'apparition d'une thrombopénie et le contrôle de la cytologie médullaire a confirmé le caractère périphérique de cette thrombopénie. BH est décédée suite à une thrombophlébite cérébrale compliquant un abcès intracrânien dont la porte d'entrée était une otite chronique cholestéatomateuse.

Observation 3

Il s'agit de l'enfant D.C, jeune fille née le 04/04/1999, 6^{ème} d'une fratrie de six. Ses parents sont consanguins 1^{er} degré. Elle a été vaccinée selon le programme national d'immunisation et son développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de deux ans. Dans ses antécédents familiaux on relève une mère suivie pour un cancer du sein depuis 2005 et une sœur âgée de 12 ans suivie pour ataxie télangiectasie.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de un an par la survenue d'épisodes fébriles itératifs accompagnés de toux productive. A l'âge de la marche la mère a rapporté une marche anormale avec des chutes fréquentes. L'ataxie s'est progressivement aggravée avec apparition d'une dysarthrie et de troubles de coordination des mouvements à type de dysmétrie et d'adiadocosinésie. Le diagnostic d'ataxie télangiectasie a été retenu en 2009 vu les antécédents familiaux et les manifestations cliniques. Le dosage de l'Alfa foeto protéine était à 187 ng/ml. Le dosage pondéral des immunoglobulines trouvait :

IgG : 6,4 g/l (VN 7 – 16)

IgA: 0,82 g/l (VN 0,7 – 4,0)

IgM: 1,07 g/l (VN 0,4 – 2,3)

L'évolution était marquée par l'aggravation de la symptomatologie neurologique et la répétition des épisodes infectieux, pour lesquels l'enfant a été hospitalisé à plusieurs reprises. DC était devenue par conséquent impotente sur le plan fonctionnel et utilisait une chaise roulante. Par ailleurs, le mois 08/2010 (soit à l'âge de 11 ans) elle a présenté des adénopathies axillaires augmentant

progressivement de volume dans un contexte d'altération de l'état général. La biopsie d'un ganglion a établi le diagnostic d'un lymphome lymphoblastique de phénotype T d'où sa référence au service d'hématologie et d'oncologie de l'HER.

L'examen à l'admission a trouvé un enfant en assez bon état général pesant 19 kg. Sur le plan neurologique on trouvait un fond d'hypotonie et une amyotrophie à prédominance distale et un syndrome cérébelleux typique avec troubles de la coordination, une dysarthrie, des troubles de l'équilibre avec élargissement du polygone de sustentation et un nystagmus bilatéral. La force musculaire globale et segmentaire sont conservées.

L'examen des aires ganglionnaires objectivait une polyadénopathie au niveau cervical, axillaire, et inguinal bilatérales de diamètres variables (la plus volumineuse étant de siège cervical droit mesurant 4 cm de grand diamètre). Par ailleurs il n'y avait pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Le bilan d'extension ne trouvait pas d'adénopathies médiastinales, le myélogramme des 2 crêtes était normal et l'étude du LCR était normale. D.C était traitée par une chimiothérapie selon le protocole LMT 96 à doses adaptée à 50% avec une bonne évolution initiale. En cours de consolidation elle est décédée à domicile le 25/12/2010 suite à une fièvre pour laquelle la mère n'avait pas consulté (très probablement une neutropénie fébrile).

NB : le décès de D.C est survenu à deux jours d'intervalle par rapport à celui de sa sœur, également suivie pour ataxie télangiectasie, chose qui nous a fait penser à une infection commune.

Observation 4

Il s'agit de l'enfant I.N né le 01-01-2004, l'aîné d'une fratrie de deux. Il est issu d'un mariage consanguin et vacciné selon le programme national d'immunisation. Il a une sœur décédée à j8 de vie dans des circonstances non déterminées. Par ailleurs, ses parents sont bien portants. Il a été admis au service d'hémo oncologie pédiatrique à l'âge de 5 ans pour prise en charge d'une leucémie aigue lymphoblastique après avoir présenté une fièvre avec altération de l'état général. L'examen à l'admission a trouvé un enfant asthénique, pâle, présentant des douleurs articulaires avec un syndrome tumoral fait de multiples adénopathies cervicales et inguinales. Le diagnostic de leucémie aigue lymphoblastique était confirmé par le médullogramme, ainsi, Le traitement était entrepris selon le protocole national Marrall 06. La réponse à la chimiothérapie était initialement bonne avec une rémission médullaire en fin d'induction. En cours de chimiothérapie, a été constatée une marche ataxique avec chutes fréquentes et un élargissement du polygone de sustentation. Ont été discutées les étiologies toxiques et une probable atteinte neuroméningée dans le cadre de la leucémie aigue lymphoblastique. La constatation de télangiectasies conjonctivales a redressé le diagnostic et a fait penser à une AT qui était jusque là méconnue. En poussant un interrogatoire orienté avec les parents, on relève que le début de l'ataxie remontait à l'âge de la marche qui a toujours été déséquilibrée et les télangiectasies oculaires, apparues bien après l'ataxie, étaient longtemps prises pour une conjonctivite et traitées à plusieurs reprises comme tel par des collyres. L'évolution était marquée par l'apparition de douleurs abdominales diffuses dans un contexte de fièvre et ce en cours d'intensification. L'échographie abdominale était en faveur d'une péritonite et

l'enfant était en neutropénie post chimiothérapie. Il était mis sous antibiothérapie à large spectre mais l'issue était fatale.



Obs4 : Téliangiectasies conjonctivales chez I. N (longtemps confondues avec une conjonctivite)

Observation 5

Il s'agit de l'enfant C. M né en 1994. Quatrième d'une fratrie de quatre. Il est issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, il est vacciné selon le programme national d'immunisation, ses parents et sa fratrie sont bien portants.

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de la marche par l'apparition d'une ataxie d'évolution progressive, par ailleurs l'enfant a présenté de multiples épisodes infectieux depuis la petite enfance notamment des pneumopathies. Les télangiectasies oculaires ont été remarquées à l'âge de 5ans. L'enfant était suivi dans un service de neuropédiatrie. Le diagnostic de l'ataxie télangiectasie était posé à l'âge de 10 ans. La symptomatologie neurologique a connu une aggravation graduelle laissant l'enfant confiné à une chaise roulante. A l'âge de 15 ans, il a présenté une masse abdominale avec une coulée thyroïdienne dans un contexte d'altération de l'état général. Le diagnostic d'un lymphome non hodgkinien de type Burkitt était posé sur une biopsie de la coulée thyroïdienne. En phase d'induction de la chimiothérapie, l'enfant a présenté une neutropénie fébrile profonde avec une mucite grave non améliorée sous traitement antibiotique et traitement antifongique.

L'étude cytogénétique avait montré la présence en somatique de cassures chromosomiques impliquant plusieurs chromosomes en particulier, la présence d'une translocation t (7 ;14).



Obs5 : Téliangiectasies conjonctivales chez C.M avec des taches punctiformes hyperpigmentées sur le visage.



3- Résultats



A- Caractéristiques des patients

Notre série comporte cinq patients (trois filles et deux garçons), le diagnostic de l'ataxie télangiectasie a été posé à une moyenne d'âge de 6 ans (avec des extrêmes de 2ans et 10 ans). La moyenne d'âge des patients au cours de l'étude était 8,25 ans.

Les 5 patients de notre série sont issus de 5 familles différentes et de régions différentes du Maroc. La consanguinité parentale a été retrouvée dans 4 cas. La notion du cancer du sein chez la mère a été retrouvée chez une patiente (obs. 3) qui, elle, a présenté un lymphome malin de type T. Trois des patients (obs. 2, 3, et 4) avaient au moins un autre cas d'ataxie télangiectasie dans la fratrie. Dans seulement 1 cas, cette ataxie était connue pour être liée à une AT et a pu contribuer à évoquer facilement ce diagnostic chez le propositus (obs 3). Dans les autres cas les parents ne disposaient d'aucun document attestant de l'état clinique ou du diagnostic de la fratrie atteinte.

B- Les manifestations cliniques :

→ Les manifestations neurologiques :

L'ataxie d'évolution progressive a été rapportée chez la totalité des patients avec un âge de moyen de début de 3 ans (entre 2 ans et 4 ans). Les fasciculations musculaires n'ont été rapportées dans aucun cas dans le dossier médical. L'apraxie oculo-céphalique était rapportée dans 2 cas. La dysarthrie dans 3 cas. L'intelligence des patients n'a pas été évaluée par des tests formels.

Symptômes	Nombre de malades	Age moyen de début
Ataxie	5	2 ans
Dysarthrie	3	4 ans
Hypotonie	5	*
Nystagmus	2	*
Hyper sialorrhée	4	*
Mouvement choréo-athétosiques	2	8 ans

* les données pour cet élément ne sont pas disponibles

Tableau 1 : les manifestations neurologiques des cinq patients de la série

→ Les télangiectasies

Ont été observées chez tous les patients de la série, l'âge moyen de leur apparition était de 3,4 ans selon l'interrogatoire des parents. Cette donnée contraste avec l'âge de diagnostic de ces télangiectasies qui est en moyenne de 5 ans. Seules des télangiectasies conjonctivales ont été rapportées dans aucun cas n'ont été observées des télangiectasies cutanées.

→ Problèmes infectieux au cours de la maladie :

Dans 4 cas, on relève dans l'histoire clinique des infections à répétition depuis la petite enfance avant l'apparition de l'ataxie et des télangiectasies, rendant les manifestations infectieuses en avant du tableau clinique de la maladie. Les infections les plus fréquemment rencontrées étaient les broncho-pneumopathies, les diarrhées récurrentes et les infections des voies aériennes supérieures chez tous les patients dont, des infections sévères ayant nécessité une antibiothérapie intraveineuse. Dans 3 cas, on relève des infections cutanées

dont une varicelle extensive, un molluscum contagiosum diffus et une gale diffuse. Dans 1 cas des manifestations cutanées suppuratives et nécrosantes était inaugurales et itératives mais associées à une neutropénie (obs. 2).

➔ **Autres manifestations :**

➤ Un purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) a été noté dans un cas (obs. 1). Ce PTAI est survenu à un âge précoce de 3 ans, il était corticosensible mais récidivant et il était précédé d'infections à répétition qui n'avaient pas alerté pour le diagnostic d'un déficit immunitaire .Le diagnostic d'AT n'était établi qu'à l'âge de 5 ans soit une fois le tableau clinique était au complet.

➤ Une neutropénie profonde, avec initialement des manifestations infectieuses cutanées à pyogènes et un caractère centrale de la neutropénie avec un blocage médullaire extrême, était inaugurale dans un cas (obs. 2) et a fait errer le diagnostic d'AT. Cette neutropénie était diagnostiquée à l'âge de 9 mois. Les manifestations neurologiques ataxiques étaient difficilement évaluables initialement puisque l'enfant était jeune (avant l'âge de la marche). Les télangiectasies n'ont été remarquées qu'une fois le diagnostic fortement suspecté. L'association d'une thrombopénie à cette neutropénie a enrichi le tableau clinique au cours de l'évolution. Le contrôle médullaire a confirmé le caractère périphérique de cette thrombopénie.

➤ Dans 3 cas (obs. 3,4, 5), l'AT était associée à un cancer dont 2 lymphomes non hodgkiniens et une leucémie aigue lymphoblastique. Dans ce dernier cas, la LAL était révélatrice du diagnostic d'AT.

C- Les immunoglobulines sériques :

Les patients	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)
OBS 1	16,40	1,65	0,13
OBS 2	10,36	0,05	0,95
OBS 3	6,14	0,82	1,07
OBS 4	Non fait		
OBS 5	9,08	0,04	3,10

Tableau 2 : le dosage pondéral des immunoglobulines chez les patients

Dans un cas le dosage pondéral des immunoglobulines n'a pas été fait car le diagnostic d'AT était fait alors que l'enfant avait une leucémie aigue (obs. 4). Les Ig A étaient diminuées dans 2 cas (obs. 2 et obs. 5), les IgG étaient diminuées dans 1 cas (obs. 3), les IgM étaient diminuées dans 1 cas (obs. 1).

D- L'étude génétique

→ Caryotype constitutionnel

Dans un cas (obs. 5) a été réalisé un caryotype constitutionnel. La formule chromosomique était normale avec la présence en somatique de nombreuses cassures impliquant plusieurs chromosomes, en particulier la présence d'une translocation t (7,14) fréquemment observées dans l'ataxie télangiectasie.

→ Etude génétique

Quatre des cinq patients de la série ont été inclus dans le cadre d'un projet de recherche pour la détermination de la mutation responsable de L'AT. Ce projet de recherche était adopté par la Moroccan society for primary immunodeficiency (MSPID), l'association Hajar d'aide et de soutien des enfants

atteints de déficits immunitaires primitifs et l'unité d'immunologie clinique de l'hôpital d'enfants de Casablanca (Pr AA. Bousfiha)- université Hassan II. Cette étude est nationale, multicentrique et a inclus un total de 27 patients.

4 de nos patients (obs 2,3,4,5) ont été inclus. Le 5^{ème} cas (obs1) n'a pas été inclus car décédé avant l'étude. Les patients ont été criblés pour la séquence codante du gène ATM qui a confirmé le diagnostic d'ataxie télangiectasie et qui a déterminé la mutation et son état homozygote ou hétérozygote. Le résultat de cette étude multicentrique a fait l'objet d'une publication récente (3). Le profil génétique de nos 4 patients est résumé dans le tableau ci-dessous.

Patients	La mutation	Son état
Obs 1	non incluse	
Obs 2	c.7985T>A (p.Val2662Asp)	homozygote
Obs 3	c.8553G>A (p.Trp2845X)	homozygote
Obs 4	c.5644C>T (p.Arg1882X)	homozygote
Obs 5	c.5644C>T (p.Arg1882Asp)	homozygote

Tableau 3 : les mutations du gène ATM chez les patients de la série.

E- L'évolution de la maladie :

Quatre patients étaient déjà décédés à l'exploitation des dossiers (Obs1, 3,4, 5); 1 cas (Obs 2) est décédé au cours de l'exploitation des dossiers. La cause du décès était infectieuse dans tous les cas. Dans les 3 cas où l'AT était compliquée d'un cancer (obs 3, 4, 5) la cause infectieuse était intriquée à la toxicité du traitement.

Patients	Age de décès	Manifestations hématologiques et/ou oncologiques associée	Cause de décès
Obs. 1	5 ans	Purpura thrombopénique	Infection pulmonaire
Obs. 2	6 ans	Anémie Neutropénie Thrombopénie	Suppuration intracrânienne et Thrombophlébite cérébrale
Obs. 3	11 ans	Lymphome lymphoblastique de type T	Neutropénie fébrile non prise en charge en hospitalier en phase de consolidation
Obs. 4	15 ans	lymphome non hodgkinien de Burkitt	Neutropénie fébrile en phase d'induction de chimiothérapie
Obs. 5	5 ans	Leucémie aigue lymphoblastique	Péritonite en phase d'intensification de la chimiothérapie

Tableau 4 : Causes de décès des patients de la série



*4- Discussion et
commentaires*



1- Historique

L'ataxie télangiectasie était décrite en 1941 sous le nom de syndrome de Louis Barr. En 1957, une définition plus élaborée et complète a été produite par l'équipe Boder et Sedgwick se sont leurs études qui ont introduit la maladie à l'attention des pédiatres, ils l'ont ainsi nommé ataxie télangiectasie. La première étude a été réalisée à propos de huit cas provenant de 6 familles différentes; ils ont décrit dans ce travail une involution thymique, et une dysplasie ovarienne. Les travaux de Boder et Sedgwick ont duré plus de 34 ans. De 1957 à 1966 ils ont mis en évidence le déficit immunitaire humoral et cellulaire, l'atrophie cérébelleuse et celle des tissus lymphoïdes périphériques. Boder et Sedgwick sont arrivés à mettre le point sur la neuropathologie de l'ataxie télangiectasie en montrant une raréfaction des cellules de Purkinje et en mettant en cause une hypothèse affirmant que le cortex et le ganglion basal étaient en cause dans la pathogénie de la symptomatologie de l'ataxie télangiectasie.

Entre 1967 et 1976 Boder et Sedgwick ont établi les différents aspects cytogénétiques et ont mis en évidence l'instabilité chromosomique et la radiosensibilité cellulaire. Ils ont également montré l'élévation de l'alfa foetoprotéine qui allait constituer par la suite un élément important dans le diagnostic. En 1988, R. Gatti a pu localiser le gène responsable de la maladie et l'a appelé ATM : Ataxie télangiectasie mutated (1)

2-Epidémiologie

L'ataxie télangiectasie est une maladie génétique rare qui a été décrite chez toutes les races, son incidence croit avec le taux de consanguinité dans un groupe ethnique donné (1). L'incidence a été estimée par Swift et Al en 1986 entre 1/40000 et 1/1000 000 naissances vivantes (1).

C'est une maladie se transmettant selon le mode autosomique récessif, donc elle touche les deux sexes. Elle possède une pénétrance complète.

Au Maroc, vu le taux élevé de consanguinité (19.9% contre 0.6% en France), l'ataxie télangiectasie est une maladie non exceptionnelle on estime que 100 nouveaux cas sont diagnostiqués par an (2).

L'ataxie télangiectasie constitue environ 10.6% des déficits immunitaires primitifs au Maroc. Par contre elle n'en représente que 4.6 % en Europe (3).

3- Données Anatomo-pathologiques

3-1 Les lésions du système nerveux.

La neuropathologie de l'ataxie télangiectasie est à la fois extensive et sélective, elle touche les neurones de l'encéphale et de la moelle Epinière (4) mais les altérations les plus prononcées existent au niveau du cervelet. A l'autopsie, les patients atteints d'ataxie télangiectasies présentent une atrophie cérébelleuse impressionnante due à la perte des cellules de Purkinje et des neurones granulaires (Fig1).

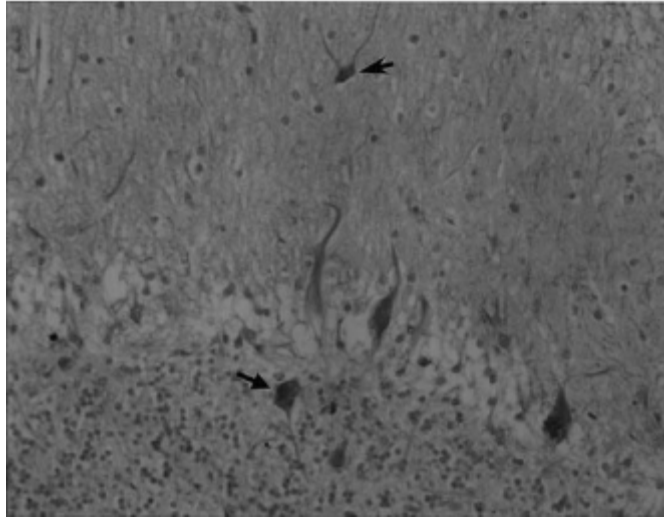


Figure1 (6) : Immunohistochimie du cervelet chez un patient avec AT montrant l'appauvrissement et la dysmorphologie de cellules de Purkinje, avec une perte des arborisations secondaires et tertiaires.

Deux cellules de Purkinje de localisation ectopique sont visibles (flèches).

Il ne reste que quelques cellules de Purkinje, elles mêmes présentant des arborisations dendritiques anormales avec perte des dendrites secondaires et tertiaires. L'existence de processus cellulaire en panier indiquent que les cellules de Purkinje étaient initialement présentes mais ont subit une détérioration au cours de la maladie (6).

Des cellules ectopiques sont habituellement retrouvées dans les couches granulaire et moléculaire indiquant un défaut de migration pendant le dernier trimestre de la gestation.

Actuellement, il n'est pas clair si la perte des neurones granulaires est due au déficit en ATM ou bien due à la perte de leurs objectifs synaptiques (les cellules de Purkinje).

Des populations neuronales sélectives des voies cérébelleuses afférentes et efférentes sont également atteintes, y compris celles de (la médulla) du pons et de la moelle épinière. Il s'agit surtout d'une perte de l'olive inférieure et les neurones du pons, aussi bien qu'une démyélinisation et une gliose des cornes postérieures. Par contre plusieurs parties de l'encéphale sont épargnées y compris le néo cortex (6).

3-2 Les lésions viscérales

Elles sont inconstantes mais souvent observées:

Le thymus est absent ou de petite taille, il est réduit en un tissu médullaire réticulo-histiocytaire sans corticale thymique il y a peu de lymphocytes et pas de corpuscule de Hassal.

Les ganglions sont souvent atrophiques, la corticale est clairsemée sans follicules lymphoïdes.

Les lymphocytes sont peu nombreux et les plasmocytes peuvent manquer, **la rate** peut être atrophiée, ses structures présentent un nombre de follicules lymphoïdes diminués, il en est de même dans **l'appendice**.

Les bronches peuvent être normales comme elles peuvent être siège d'une dilatation.

Les gonades sont hypoplasiques ou dysplasiques, on note également une atrophie et une dénervation **des muscles squelettiques**.

4- l'ataxie télangiectasie parmi les déficits immunitaires primitifs (voir annexes 1,2,3, 4)

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) correspondent à un groupe hétérogène de maladies génétiques relativement rares mais le plus souvent graves et dont les conséquences sociales, scolaires ou professionnelles sont importantes. Actuellement, près de 300 DIP sont connus, avec environ 170 gènes identifiés (7). Ils ont une expression clinique très hétérogène et peuvent être asymptomatiques, paucisymptomatiques et se révéler à l'âge adulte sous des formes parfois inattendues. Les infections à répétition sont une manifestation classique des DIP. Ces infections doivent attirer l'attention non seulement par leur fréquence mais aussi par leur caractère inhabituel lié à leur gravité ou au germe en cause. Certains DIP, tel que l'AT, sont syndromiques, ils doivent être connus des praticiens car le diagnostic est généralement facile à évoquer dès l'étape clinique. Dans l'approche diagnostique des DIP recommandée par la MSPID, ces associations syndromiques doivent être éliminées dès la première étape du raisonnement (8).

5- Génétique et variations phénotypiques

5-1 Génétique

5-1-1 Les bases moléculaires de l'ataxie télangiectasie

Le gène responsable de l'ataxie télangiectasie, ATM (ataxia telangiectasia mutated) est situé au niveau du chromosome 11q23. L'analyse moléculaire a indiqué que la maladie est due à des mutations du ce gène qui s'étend sur 150 kbases d'ADN génomique, et codant pour un transcrit ubiquitaire d'environ 13 kb. Il donne une protéine de 350 kDa et de 3056 acides aminés (9). La protéine

ATM joue un rôle capital dans la réponse cellulaire au dommage d'ADN. ATM est de localisation principalement nucléaire c'est une sérine/ thréonine protéine kinase activée par autophosphorylation après exposition cellulaire aux radiations ionisantes (10).

L'ATM kinase est impliquée dans la réponse cellulaire aux cassures de l'ADN double brin. Etant une protéine kinase elle est aussi impliquée dans la transduction des signaux en réponse au dommage de l'ADN. Normalement, l'ATM est impliquée dans l'activation des check points du cycle cellulaire G1-S, S, et G2-M après survenue de dommage d'ADN par phosphorylation des différentes cibles (9 ; 10). Un déficit en ATM aboutirait donc à la perte de ces check points, et il y aurait une progression du cycle cellulaire pendant des moments inappropriés. Les cellules déficientes en ATM présentent également un déficit sur le plan des voies de la réponse cellulaire au stress, ces cellules paraissent plus résistantes au phénomène de l'apoptose radio induite, bien qu'il peut s'agir d'une réponse de type cellulaire spécifique (9).

L'ATM fait partie du génome associé au complexe de surveillance génomique du BRCA1, en plus de l'ATM, les complexes hMRE11-hRad50-Nbs1 et le BRCA1 il existe encore au moins cinq autres protéines qui ont été signalés dans ce large complexe(11).

5-1-2 LA GAMME DES MUTATIONS DU GENE ATM ET LEURS EFFETS :

Plus de 400 mutations différentes ont été décrites. La forme classique d'AT est le résultat de deux mutations tronquantes du gène ATM aboutissant à une perte totale de la fonction de la protéine ATM, alors que des formes plus atténuées de la maladie sont en rapport avec des mutations faux sens.

→ *Les mutations tronquantes*

La condition sine qua non pour le diagnostic de l'ataxie télangiectasie classique est la présence d'une ataxie cérébelleuse progressive, et des télangiectasies oculo-cutanées cette forme classique est due à la perte de la fonction de la protéine ATM des deux allèles (11). Ceci est la conséquence, soit d'une hétérozygotie composée, ou bien, moins fréquemment, d'une homozygotie pour une mutation tronquante (mutation frameshift ou faux sens) qui donnent un échec de formation d'une protéine ATM stable (fonctionnelle). Ce sont les cellules de ces patients qui montrent les niveaux les plus élevés de radiosensibilité. La fréquence de survenue des mutations tronquantes bi alléliques est probablement variable selon les populations. Le fait que les patients atteints d'ataxie télangiectasie peuvent avoir deux mutations tronquantes montre que le gène ATM n'est pas un gène essentiel (11).

→ *Les mutations faux sens :*

Elles permettent l'expression d'une protéine ATM mutée ayant une activité kinase résiduelle ce qui pourrait donner un phénotype atténué de la maladie (11).

→ *Les mutations du site d'épissage :*

Elles permettent, de manière partielle, la transcription d'une protéine ATM normale. Elles sont également estimées de donner un phénotype atténué de l'ataxie télangiectasie (11).

→ *Les mutations fondatrices :*

Il y en a au moins 11, on estime que le quart des familles AT sont porteuses d'une de ces mutations fondatrices (11).

→ ***Les nouvelles mutations ATM :***

Elles surviennent rarement chez les patients atteints d'ataxie télangiectasie. C'est le cas où le patient a hérité la mutation ATM maternelle 4588G)T (E1530X), mais la deuxième mutation 8189A)C (Q2730P) n'était pas présente chez le père malgré que la paternité était génétiquement établie. L'explication la plus rationnelle reste celle d'une mutation de novo pendant la méiose masculine (11)

5-1-3 Rôle de la protéine ATM

Le phénotype des cellules issues de patients atteints d'ataxie-télangiectasie (cellules homozygotes AT) suggère une implication du gène ATM, aussi bien dans la régulation du cycle cellulaire et le mécanisme apoptotique que dans la détection des cassures double brin et la stabilité génomique

→ ***Rôle de la protéine ATM dans le cycle cellulaire :***

Dans les conditions physiologiques normales, les cellules de mammifères répondent aux lésions de l'ADN induites par les rayonnements ionisants par une inhibition de la progression du cycle cellulaire et l'induction de la réparation de ces lésions ou de la mort programmée des cellules selon leur type ou leur degré d'altération. La protéine p53 est un des acteurs importants de la régulation du cycle cellulaire. En réponse à des agents génotoxiques, son taux augmente induisant à la fois l'arrêt du cycle cellulaire en G1 et une diminution de la synthèse de l'ADN. Dans les lignées cellulaires homozygotes AT irradiées, cette accumulation de p53 est fortement retardée et réduite.

In vitro et après irradiation, les cellules homozygotes AT acquièrent des anomalies du contrôle des phases G1/S et S, ainsi qu'un blocage du cycle

cellulaire en phase G2/M (12). En réalité, deux anomalies peuvent être décrites au cours de cette phase. Immédiatement après irradiation, aucun arrêt en phase G2/M n'est observé. Un blocage excessif du cycle cellulaire apparaît ultérieurement sans que le mécanisme exact soit actuellement connu.

→ Rôle de la protéine ATM dans le processus apoptotique :

La protéine p53 est aussi impliquée dans le mécanisme apoptotique. Lorsqu'elle existe, l'interaction entre ATM et p53 semble complètement distincte de celle conduisant au contrôle de la phase G1/S, d'une part en raison du délai constaté entre ces deux événements et, d'autre part, parce que l'apoptose induite par p53 ne nécessite pas l'augmentation de son expression. Cependant, l'effet de cette interaction semble dépendre du type de lignées cellulaires ou du type de tissu étudié. Après irradiation de lignées cellulaires homozygotes AT lymphoblastoïdes ou fibroblastoïdes, une augmentation de l'apoptose relayée par p53 est observée par Meyn et al. Et Duchaud et al. (12). A contrario, dans certains tissus tels que l'épithélium cutané ou l'épithélium intestinal, l'apoptose induite par la protéine p53 semble contrôlée négativement par la protéine ATM (12). Enfin, p53 n'est pas toujours requise puisque, dans les tissus lymphoïdes de modèles murins *Atm*^{-/-}, l'apoptose apparaît indépendante de p53 (12). Ainsi, selon les tissus, il existerait plusieurs voies métaboliques possibles dans la réalisation du processus apoptotique (12). Chez les patients atteints d'ataxie-télangiectasie, les autres protéines impliquées dans l'apoptose sont qualitativement et quantitativement normales.

→ ***Rôle de la protéine ATM dans la détection des cassures double-brin***

L'une des fonctions supposées de la protéine ATM est la détection précoce des cassures double-brin de l'ADN, sans rôle direct évident dans les processus enzymatiques de leur réparation, bien qu'une diminution de sa fidélité ait parfois été rapportée (12). Cette détection pourrait concerner aussi bien des cassures double-brin spontanées (lors du processus de la recombinaison ou sous l'action de radicaux libres par exemple) ou induites (radiations ionisantes ou certains produits génotoxiques). La DNA-PK (DNA-dependent protein kinase) est une autre protéine importante dans la détection des cassures double-brin. Les cellules homozygotes AT ont une activité DNA-PK intacte suggérant qu'ATM n'est probablement pas le facteur protéique attendu. L'association directe d'ATM aux cassures double-brin n'est pas démontrée mais il est clair que, tout comme la DNA-PK, son activité kinase est augmentée dans les minutes suivant l'exposition cellulaire à des radiations ionisantes (12).

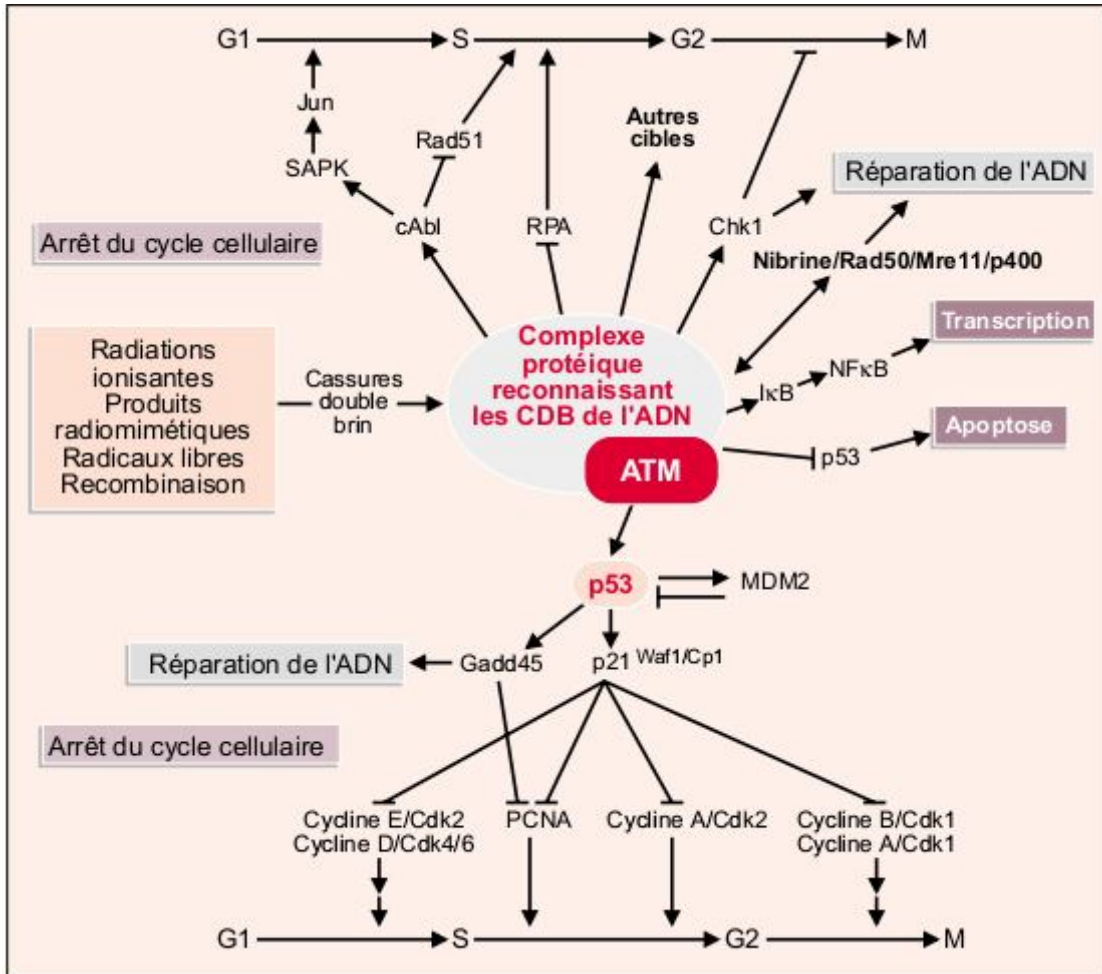


Figure 3 (12) Rôle de la protéine ATM après apparition de cassures double-brin.

Des agents génotoxiques induisent des cassures double-brin (CDB). Ces cassures sont aussi fréquentes physiologiquement dans le fonctionnement normal de la cellule (processus de la recombinaison, action des radicaux libres). Les cassures double-brin sont reconnues par des protéines multiples dont ATM. En réponse à cette reconnaissance, la protéine ATM agit selon différentes voies moléculaires sur le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'inhibition de l'apoptose. p53 est l'une des cibles d'ATM permettant, d'une

part, l'arrêt du cycle cellulaire sous la dépendance de p21waf1/cip1, autorisant ainsi la réparation des cassures double brin et, d'autre part, l'induction de l'apoptose. Cependant, le contrôle du cycle cellulaire par ATM peut s'exercer indépendamment de p53 par l'intermédiaire de cAbl, RPA, Chk1 et peut-être d'autres cibles encore inconnues. De la même façon, l'activation de la réparation des cassures double-brin peut s'effectuer en l'absence de p53 (Chk1, Nibrine/Rad50/Mre11/P400).

5-2 Les corrélations génotype – phénotype (11)

Bien que le phénotype classique de l'ataxie télangiectasie provienne de la perte totale du produit des deux allèles ATM, la présentation clinique est nettement moins sévère dans la présence de certains types de mutations: lorsqu'il y a l'expression d'une quantité diminuée de la protéine ATM normale avec une mutation du site d'épissage.

Une mutation importante du gène ATM retrouvée chez environ 10% de la totalité des patients atteints d'ataxie télangiectasie au royaume uni est ATM5762ins137 (résultant de la mutation IVS40+1126A>G) la majorité de ces patients sont des hétérozygotes composés c'est à dire ils possèdent la mutation 5762ins137 dans l'un des allèles et une mutation tronquante dans l'autre. La présence de cette mutation à l'état hétérozygote retarde modérément la survenue de l'ataxie et elle agit sur la vitesse de la progression de la dégénérescence du cervelet.

La présence de la mutation 5762ins137 a été décrite à l'état homozygote. Dans ce cas, l'ataxie télangiectasie ne s'est présentée qu'à l'âge adulte. Les cellules des patients homozygotes pour cette mutation produisent près de 10% de la quantité normale de la protéine ATM. Ces cellules possèdent une activité

kinase inductible trois à quatre fois celle des patients A-T hétérozygotes pour la mutation 5762ins137, et environ 10% de cette activité chez les cellules normales.

Un taux d'environ 10 % de l'activité kinase de l'ATM semble suffisant pour modérer le phénotype de l'ataxie télangiectasie tout en étant incapable de la prévenir. Alors que 50 % de la quantité normale de la protéine ATM est suffisante pour prévenir l'ataxie télangiectasie comme décrits chez les hétérozygotes $ATM^{+/-}$. Malgré cela, la valeur seuil requise pour prévenir le phénotype d'ataxie télangiectasie n'est jusqu'à présent pas connue.

Gilad et al (13) ont décrits deux patients A-T ayant une autre mutation du site d'épissage (avec fuite LEAKY) 3576G>A conduisant à la perte de l'exon 26 (3403del174). Les cellules de ces deux patients exprimaient un taux diminué (environ 5%) de la protéine ATM de longueur complète présumée normale même si les essais de l'activité kinase n'on pas été rapportés (13). Ces patients ont mené des vies plus longues malgré le début de la maladie dès l'enfance. Présumons que la protéine ATM est en effet normale, ces patients peuvent être considérés similaires aux hétérozygotes composés pour la mutation 5762in137 en terme de sévérité de la maladie, pourtant il a été suggéré que le rythme de progression de la maladie était classique.

Chez un patient homozygote pour la mutation 9022C>T (R3008C) il a été rapporté une absence complète de toute activité kinase de la protéine ATM, malgré un taux de protéine ATM exprimé avoisinant 50% de la quantité normale(12).

Cette mutation a également été décrite à l'état homozygote chez une famille qui présentait un phénotype atténué (12) d'ataxie télangiectasie. Malgré un début de la maladie pendant l'enfance, la progression de l'ataxie cérébelleuse était ralentie et les trois frères âgés de 62 ans, 51 ans et 49 ans étant homozygotes pour la mutation ont pu garder une marche fonctionnelle avec aide.

5-3 Les mutations du gène ATM chez les patients d'ataxie télangiectasies au Maroc.

Une première étude nationale multicentrique a été réalisée au Maroc à l'unité d'immunologie clinique de l'hôpital d'enfants Casablanca - université Hassan II (Pr AA Bousfiha) sur le profil génotypique de l'AT au Maroc et ce dans le cadre d'un projet de recherche. Cette étude a concerné 27 patients atteints d'ataxie télangiectasie issus de 22 familles et ce entre décembre 2008 et juillet 2012. 4 de nos patients étaient inclus dans l'étude. Un cas n'a pas été inclus car décédée avant l'étude.

Dans cette étude, l'analyse moléculaire était disponible pour 19 familles (24 patients). Les mutations ont été retrouvées dans deux allèles chez tous les patients comme montré au tableau n° 2. Sept mutations « novel » n'ont jamais été rapportées auparavant (même si deux d'entre elles ont été observées aux laboratoires mais jamais publiées) (3). Les mutations retrouvées sont : Une mutation non sens (c.8535G>A) trois mutations frameshift (c.3272_3184?3del16; c.6776_6777dupCT and c.8236_8239delinsTCCCT) deux mutations missens sur un acide aminé hautement conservé (c.7985T>A et c.8659C>G) et une mutation d'épissage (c.8585_2A>C).

Dans cette étude, la mutation non sens c.5644C>T est la plus fréquente, retrouvée chez 26,32% des allèles. Cette mutation aboutit à une protéine ATM tronquée au niveau du codon 1882, elle a été rapportée chez des patients d'origine ibérique (3). Pourtant, des variations phénotypiques ont été rapportées chez 10 patients présentant cette mutation malgré le fait qu'ils étaient tous homozygotes.

Trois autres mutations étaient présentes chez plus d'une famille, la mutation non sens c.5692C>T était détectée chez deux familles (7.89 % des allèles) de régions voisines. Cette mutation aboutit à une protéine ATM tronquée au niveau du codon 1898, elle était déjà rapportée chez un patient italien (3). La mutation missens, c.7985T>A a été retrouvée chez deux familles (10,53% des allèles) de régions différentes.

La mutation à effet fondateur précédemment rapportée chez les juifs de l'Afrique du nord n'a été retrouvée que chez un patient de cette série, elle était présente à l'état hétérozygote. Les autres mutations ont été rapportées chez des patients turcs, japonais, néerlandais et suédois (3) attestant du fond génétique vaste de la population marocaine (17).

Chez les 4 patients de notre série, la mutation était à l'état homozygote concordant avec le phénotype AT classique. Chez 2 patients (obs. 4, 5) la mutation retrouvée était déjà décrite dans la littérature. Chez les 2 autres patients (obs. 2,3) sont retrouvées des mutations qui n'ont jamais été publiées dans la littérature (3).

Location	Codon change	Type	Protein change	Family ID (status)	References
Exon 5	c.103C>T	Nonsense	p.Arg35X	AT21 (htz)	Gilad et al. (1996a)
Exon 12	c.1402_1403delAA	Frameshift	p.Lys468GlnfsX18	AT22 (hmz)	Broeks et al. (1998)
Intron 21	c.2921+1G>A	Splicing	p.Tyr947GlnfsX9	AT21 (htz)	Gilad et al. (1996a)
Exon 24- intron 24	c.3272_3184+3del16	Frameshift	p.Glu1091AspfsX14	AT07 (htz)	Novel
Exon 39	c.5644C>T	Nonsense	p.Arg1882X	AT01 (hmz), AT02 (hmz), AT03 (hmz), AT08 (hmz), AT09 (hmz)	Buzin et al. (2003), Mitui et al. (2004), Coutinho et al. (2004)
Exon 40	c.5692C>T	Nonsense	p.Arg1898X	AT16 (htz), AT17 (hmz)	Magliozzi et al. (2005)
Exon 48	c.6776_6777dupCT	Frameshift	p.Ile2260LeufsX51	AT16 (htz)	Novel
Exon 49	c.6873G>A	Nonsense	p.Trp2291X	AT04 (hmz)	Novel
Exon 55	c.7886-7889del15	Frameshift	p.Ile2629SerfsX25	AT23 (hmz)	Gilad et al. (1996a), Ejima and Sasaki (1998), Coutinho et al. (2004)
Exon 56	c.7985T>A	Missense	p.Val2662Asp	AT18 (hmz), AT24 (hmz)	Novel
Exon 58	c.8236- 8239delinsTCCCT	Frameshift	p.Arg2746SerfsX11	AT07 (htz)	Novel
Exon 60	c.8535G>A	Nonsense	p.Trp2845X	AT06 (hmz)	Novel
Intron 60	c.8585-2A>C	Splicing		AT12 (hmz)	Novel
Exon 61	c.8659C>G	Missense	p.His2887Asp	AT14 (hmz), AT15 (hmz)	Novel
Exon 64	c.8977C>T	Nonsense	p.Arg2993X	AT13 (hmz)	Vorechovsky et al. (1996)

Tableau n°1 : Spectre des mutations du gène ATM chez les patients marocains (3)

6- Cytogénétique de l'ataxie télangiectasie

L'ataxie télangiectasie se caractérise par une grande instabilité chromosomique, et des réarrangements spécifiques surtout lymphocytaires.

Oxford et al. (14) a révélé que le chromosome 14 a été souvent impliqué dans des réarrangements dans l'AT et que la bande 14q12 était un point d'échange très spécifique. En plus des changements dans le chromosome 14, une inversion péri centrique du chromosome 7 est caractéristique. McCaw et al. (15) a décrit une translocation t (14; 14) (q11; q32) dans des cellules d'hémopathies

T de patients AT atteints de cancers. Les cellules T montrent des réarrangements (14, 14) q12q32 chez environ 10% des patients atteints d'ataxie télangiectasie.

Gatti et al. (16) et Aurias et Dutrillaux (17) ont constaté que les sites de ruptures dans les réarrangements (7p14, 7q35, 14q12, 14qter, 2p11, 2p12, 22q11-q12 et) sont ceux où les membres de la superfamille des immunoglobulines sont situés: IGK, IGH, IGL, TCRA, TCRB, TCRG. Le réarrangement génique somatique doit précéder l'expression de ces gènes.

Kennaugh et al. (18) ont étudié un patient avec une inversion de 14q qui avait été présente depuis de nombreuses années dans les cellules T. Il a été constaté que le point d'arrêt dans 14q32 est en dehors du locus IgH et à proximité de celui-ci. Le gène de la région constante de la chaîne du récepteur alpha des cellules T (TCRA) locus a été transporté vers la position 14q32. Johnson et al. (19) a constaté que le point d'arrêt 14q32 dans la translocation 14/14 dans les cellules T-CLL et chez un patient AT à eu lieu au sein du cluster de gènes d'immunoglobulines. Le patient AT avait la translocation tandem caractéristique du chromosome 14 dans 100% des cellules T caryotypées 10 ans avant sa mort d'une leucémie à cellules T.

Kojis et al. (20) a suggéré que la fréquence très élevée des réarrangements associés aux lymphocytes (LAR : lymphocyte associated rearrangememnts) dans les préparations de chromosomiques du sang périphérique est un critère diagnostique de la maladie. Ils ont fait remarquer une différence frappante dans les types de réarrangements observés dans les lymphocytes et les fibroblastes. LAR ne sont pas couramment observée dans les fibroblastes, en dépit de l'instabilité accrue, mais aléatoire des chromosomes de ces cellules par rapport aux lymphocytes. La région de l'emplacement du gène AT, 11q22-q23, ne

participe pas aux réarrangements spécifiques aux sites ni dans des lymphocytes ni dans les fibroblastes.

7- Les aspects cliniques de l'ataxie télangiectasie :

7-1 Les manifestations neurologiques :

7-1-1 Le syndrome cérébelleux :

→ **L'ataxie** : Elle est la première manifestation de la dégénérescence neurologique, elle devient évidente vers l'âge de la marche (21). Elle est d'aggravation lente et progressive.

L'ataxie statique intéresse les troubles de la statique et de la marche. Elle est souvent précédée d'une ataxie du tronc et de la tête avec des oscillations latérales et antéropostérieures de la tête et du tronc lorsque l'enfant commence à s'asseoir et lors de la station debout. Eventuellement, la marche devient ébrieuse et instable avec de nombreuses chutes, l'enfant marche lentement, en élargissant son polygone de sustentation et tend à écarter les bras du corps (22).

La symptomatologie se complète par les troubles des mouvements de coordination et d'intention qui font partie du syndrome cérébelleux cinétique (21), avec :

→ **L'hypermétrie** : mise en évidence cliniquement par l'épreuve de l'index sur le nez ou l'index sur le lobule de l'oreille ou en demandant au patient de venir toucher avec l'index ou le gros orteil le doigt de l'examineur. Ces épreuves font apparaître des erreurs dans l'amplitude du mouvement de type hyper métrique (22).

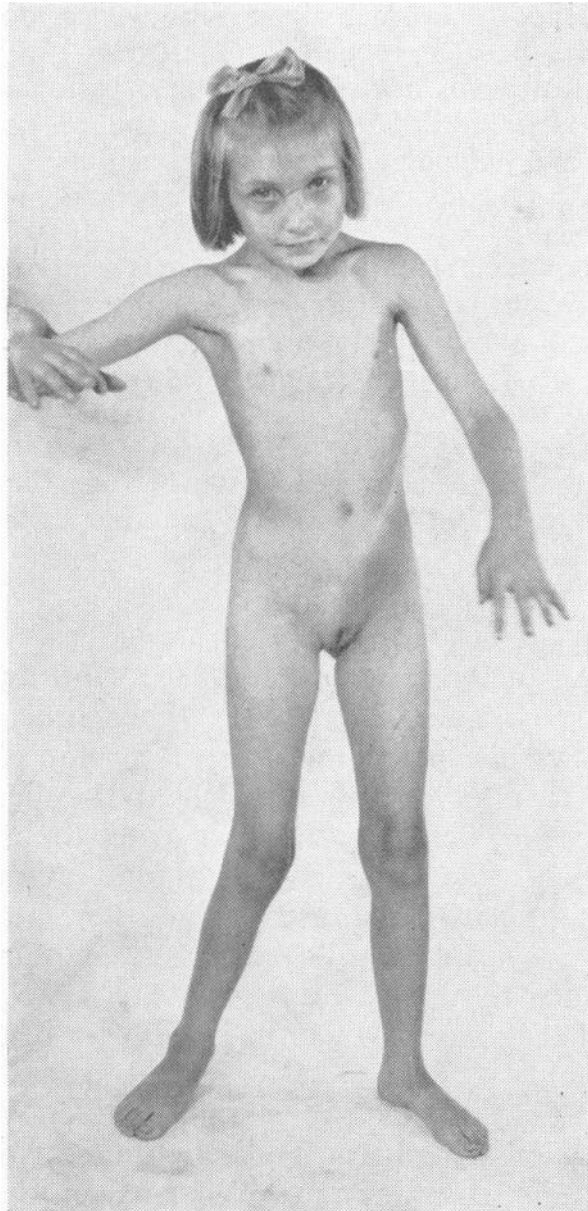


Figure 4 (23) : Enfant de 9 ans atteint d'A-T. Attitude ataxique, Sourire lent et stéréotypé.

→ **Le tremblement intentionnel** fait d'oscillations de la partie proximale du membre, parait au début du mouvement, s'atténue ensuite pour s'intensifier à l'approche du but.

→ **L'asynergie** : est un trouble de l'enchaînement des différentes composantes du mouvement dont la conséquence est la décomposition du mouvement. C'est ainsi que dans l'épreuve du doigt sur le nez, la flexion brusque de l'avant bras précède le mouvement de l'épaule qui ne survient que dans un deuxième temps. L'asynergie est une composante importante des adaptations posturales et des troubles de la marche chez l'enfant atteint d'ataxie télangiectasie (22).

→ **La dyschronométrie** (21) : elle est mise en évidence en demandant au patient de serrer simultanément les deux mains, on constate un retard de contraction et de décontraction qui peut être plus important dans un côté par rapport à l'autre. De même lorsque l'épreuve doigt nez est effectuée simultanément par les deux membres supérieurs, on constate un retard de l'exécution du mouvement d'un côté par rapport à l'autre. Ceci est surtout visible quand l'atteinte cérébelleuse est asymétrique.

→ **L'adiadocosinésie** (21) : c'est un trouble qui apparait lors de l'exécution rapide de mouvements alternatifs, sous la forme d'une perturbation du rythme et de l'amplitude de ces mouvements. On le met en évidence en demandant au patient de faire « les marionnettes », d'opposer alternativement chaque doigt de façon rapide contre le pouce, de frapper alternativement une surface avec le dos et la paume de la main, la pointe du pied et le talon (22).

Ces troubles élémentaires se combinent pour donner des mouvements discontinus, en plusieurs segments et qui dépassent leur but. Ceci est mis en évidence à l'écriture qui devient irrégulière, anarchique et angulaire (la dysgraphie).

→**La dysarthrie** (21) : un élément important du syndrome cérébelleux, suite à laquelle l'élocution devient laborieuse, ralentie, scandée, explosive, irrégulière dans son volume et son débit. La parole perd son intonation normale, devient monotone et dysprosodique.

→**L'hypotonie** (21) : l'ataxie cérébelleuse survient sur un fond d'hypotonie. Cette hypotonie peut apparaître dans le tonus postural : chute du poignet lorsque les membres supérieurs sont étendus, mais elle se traduit surtout par une moindre résistance aux mouvements passifs : série d'oscillations lorsqu'on applique une petite tape sur les membres supérieurs étendus, augmentation du ballant du poignet lorsqu'on secoue l'avant bras.

D'autres signes peuvent être rapprochés à l'hypotonie posturale, **le caractère pendulaire des reflexes** (surtout rotulien et tricipital), **le signe de Stewart Holmes** qui se traduit par l'absence de freinage lorsqu'on relâche subitement l'opposition à un effort de flexion de l'avant bras (22).

→**Les troubles oculomoteurs** : ils sont constants selon l'étude de Woods et Taylor et apparaissent en général entre 7 et 18 ans (24). Il s'agit essentiellement d'une **apraxie oculo-motrice**, ou **asynergie oculo-céphalique** ou encore un phénomène de **contraversion oculaire** : la perte du contrôle cérébelleux sur les saccades oculaires fait que, lors d'un changement de fixation, la nouvelle cible n'est pas atteinte par une saccade unique. Il y a production

d'une saccade habituellement hypermétrique, parfois hypométrique suivie de saccades de correction (22).

7- 1- 2- les signes extrapyramidaux :

Ils sont observés chez 80% à 90% des malades (24), souvent d'apparition progressive pendant l'évolution. Ils se révèlent par des mouvements choréo-athétosiques, plus rarement, une dystonie, une dyskinésie bucco-labiale et des myoclonies d'intention. En effet, Nissenkorn et al (25) ont rapporté dans une étude récente que les mouvements choréo-athétosiques observés chez leurs patients devenaient toujours évidents vers l'âge de 5 à 10 ans. Des saccades myocloniques des membres peuvent également être observées en plus d'un positionnement dystonique des doigts (25). Il existe par ailleurs des caractéristiques du syndrome parkinsonien comme un tremblement au repos, une hypersialorrhée majorée par les émotions, une hypomimie avec un faciès figé, peu mobile et un sourire stéréotypé.

7- 1- 3 D'autres troubles neurologiques :

Le développement intellectuel est parmi les sujets encore discutables, il n'a pas été sujet d'études approfondies chez les patients atteints d'ataxie télangiectasies à part deux études récentes réalisées par Mostovsky et al et Vinck et al. (25).

Le contrôle des performances motrices étant la seule fonction du cervelet est une théorie actuellement mise en question, des fonctions cognitives sont maintenant attribuées au cervelet par schmahmann et al. (26) et d'autres groupes. Les données cliniques provenant d'enfants atteints d'ataxie télangiectasie montrent que ces enfants atteignent les étapes importantes du

développement intellectuel et développent des performances cognitives normales (25).

Une neuropathie périphérique peut survenir chez les malades les plus âgés se traduisant par une amyotrophie distale et une abolition des réflexes ostéo-tendineux (25). La force musculaire est conservée, les sensibilités profonde et superficielle sont normales et les signes pyramidaux ne sont habituellement pas rapportés (25).

Dans notre série, sur le plan des signes neurologiques tous les patients étudiés ont eu une évolution de la maladie concordante avec les données de la littérature avec un début de l'ataxie vers l'âge de la marche et l'aggravation progressive de cette ataxie chez tous les patients amenant à un état de dépendance physique complète avant la fin de la première décennie. Dans l'observation 4, l'enfant présentait des troubles de l'équilibre mais il est décédé à l'âge de 5 ans avant l'aggravation du syndrome cérébelleux. Dans l'observation 2, l'enfant était trop jeune pour voir progresser le syndrome cérébelleux. Les fonctions intellectuelles, bien qu'elles n'aient pas faites l'objet d'une évaluation objective, ne paraissaient pas être altérées chez les patients.

7- 2 les manifestations oculaires :

Les télangiectasies de la conjonctive bulbaire sont une manifestation importante de l'ataxie télangiectasie (27) (fig.6), en principe elles n'ont pas d'effets sur le fonctionnement ni le confort oculaires. Ceci n'est pas le cas pour les autres malformations vasculaires de l'œil vues dans d'autres pathologies comme le syndrome de Struger- Weber et le syndrome de Rendu-Osler (27).

Les patients A-T montrent une difficulté importante à la lecture : ils sont incapables de suivre une ligne dans un texte et perdent fréquemment la place en passant à la ligne suivante d'un texte. On peut attribuer ces troubles de lecture aux anomalies des mouvements saccadiques et au déficit de la convergence fréquemment retrouvé chez ces patients (27).

Les bases physiopathologiques des anomalies oculomotrices ne sont pas bien élucidées. Mais certaines caractéristiques oculo-motrices de l'ataxie télangiectasie, comme l'absence d'une poursuite oculaire facile et la diminution de la vitesse de la composante lente du nystagmus opto-cinétique sont retrouvées chez tous les patients ayant une atrophie cérébelleuse. Les patients atteints d'ataxie télangiectasie ont des saccades hypométriques associées à une vitesse normale du déplacement du regard intentionnel ce qui indique un problème de la régulation entre les cellules pause et les cellules « burst » du tronc cérébral (27).

Le dysfonctionnement cérébelleux peut aboutir à la diminution de la convergence chez beaucoup de patients atteints d'ataxie télangiectasie. Cette hypothèse a été supportée par le fait qu'une stimulation du flocculus cérébelleux aboutit à des mouvements oculaires dé-conjugués et que la cérébellectomie chez les singes altère la convergence. De plus, Lewis et ses associés ont rapportés une corrélation entre la convergence et le dysfonctionnement du flocculus dans l'ataxie télangiectasie (27).

Le strabisme dans l'ataxie télangiectasie est d'origine supra-nucléaire, une détérioration du système adaptatif du cervelet et du tronc cérébral a été proposée comme événement contribuant à certaines formes de strabismes concomitants. Par contre, l'atteinte cérébelleuse n'explique pas toutes les manifestations

oculomotrices de l'ataxie télangiectasie : le temps de réaction des saccades et l'initiation des saccades involontaires, habituellement retrouvées dans les atrophies cérébelleuses, est absent chez les patients A-T (27). Des troubles oculomoteurs similaires à ceux observés dans le syndrome extrapyramidal ont été rapportés chez certains patients atteints d'ataxie télangiectasies (27). Ces troubles oculaires sont d'aggravation progressive avec le temps il en est de même pour les troubles neurologiques (27).



Figure 4 (27) : Des télangiectasies vasculaires chez un enfant atteint d'ataxie télangiectasies. A : la conjonctive nasale B : conjonctive temporale

7- 4 les manifestations cutanées :

→ **Les télangiectasies cutanées** : elles sont inconstantes et d'apparition tardive, elles siègent au niveau des zones photo exposées comme les lobes auriculaires, les paupières, l'arrête nasale, les pommettes, le cou, la face dorsale des mains et des pieds (28). Elles siègent parfois sur la face antérieure des coudes et au niveau des creux poplités. Elles sont observées au niveau de la voute palatine et sur le voile du palais résultant probablement de microtraumatismes répétés de la muqueuse. Ces télangiectasies sont de disposition symétrique et traduisent une dilatation des veinules.



Figures 6 : télangiectasies du lobe de l'oreille (23)

→ **Les granulomes cutanés idiopathiques (29)** : observés fréquemment au cours des déficits immunitaires primitifs y compris l'ataxie télangiectasie. Leur étiologie et leur mécanisme restent inconnus. Il s'agit le plus souvent de plaques érythémato-squameuses, papuleuses et parfois nodulaires, à prédominance acrale, avec parfois l'existence d'un prurit. L'histologie peut être tuberculoïde ou non. Ces lésions peuvent être associées à des granulomes viscéraux (ganglionnaires, spléniques, hépatiques et du cavum). La recherche de bacilles acido-alcool-résistants et d'autres agents infectieux demeure constamment négative. Lorsqu'ils ont été utilisés, les traitements anti bacillaires n'ont jamais permis une amélioration. Une efficacité moyenne des immunoglobulines intraveineuses a été rapportée. Une corticothérapie locale ou bien intra lésionnelle a parfois permis une amélioration partielle. Seule la corticothérapie générale s'avère efficace, mais son action n'est que suspensive.

→ **Autres manifestations cutanées :**

Des troubles de pigmentation (taches café au lait, vitiligo, albinisme), des lésions d'impétigo, une dermite séborrhéique, un hirsutisme, de rares cas d'épithéliomes baso-cellulaires de la face ont été décrits.

Dans notre série, les télangiectasies cutanées n'ont été observées dans aucun cas. Par contre on rapporte la fréquence des infections cutanées chez deux patientes : il s'agit d'infections à pyogènes récurrentes chez une patiente (obs. 2) certainement expliquées par l'association à une neutropénie ; et d'une varicelle extensive avec des lésions multiples et diffuses de molluscum contagiosum (obs. 1). Par ailleurs, chez un cas (obs. 4) on a noté des tache punctiformes hyperpigmentées prédominantes au niveau du visage.

7- 4 Les manifestations infectieuses :

Certains patients atteints d'ataxie télangiectasie ont une histoire d'infections sino-pulmonaires chroniques, d'autres présentent des infections récurrentes et l'incidence des infections chez le 1/3 des malades atteints d'ataxie télangiectasie est la même que chez la fratrie non affectée par la maladie (30).

La symptomatologie infectieuse comprend des otites, des sinusites et des pneumopathies récurrentes pouvant être responsables de bronchectasies et d'une fibrose pulmonaire capable d'aboutir à un hippocratisme digital, et éventuellement à une insuffisance respiratoire à issue fatale (30).

Les patients A-T sont susceptibles de faire des infections à germes banals et des viroses, et non pas à germes opportunistes comme c'est le cas des déficits immunitaires en général. Il paraît qu'ils ne sont pas sujets d'infections généralisées ni d'infections fongiques ou protozoaires persistantes. Il n'existe apparemment pas de corrélation directe entre la sévérité et la fréquence des infections et le degré de l'immunodéficience (31). Etant donné la neurodégénérescence progressive notée dans l'ataxie télangiectasie et le fait que la pneumopathie constitue une raison fréquente de décès chez les patients AT plus âgés, il a été avancé que le déficit immunitaire était, lui aussi, d'aggravation progressive. Cette supposition n'a été supportée que par deux rapports de cas décrivant une lymphopénie progressive et une dysgammaglobulinémie (30)

En effet, une étude (30) réalisée en 2004 sur 100 patients AT au centre John Hopkins pour l'ataxie télangiectasie a trouvé qu'une immunodéficience progressive était de survenue rare (30). Historiquement, les pneumopathies bactériennes et les maladies respiratoires chroniques constituent une cause principale de décès (30). L'étude du centre John Hopkins a montré une

prédisposition chez les malades AT à développer des infections respiratoires hautes et basses. L'analyse transversale montre un risque d'infections respiratoires basses récurrentes et chroniques croissant avec l'âge, atteignant 38% vers l'âge de 20 ans (30). Par contre, le risque d'infection n'est pas dépendant de l'âge en ce qui concerne les infections des voies respiratoires supérieures et des infections extra respiratoires (30). Par ailleurs, la susceptibilité accrue aux infections respiratoires basses est due aux troubles de la déglutition aboutissant aux pneumopathies d'inhalation (30).

Dans l'étude sus citée (30), sur 100 patients AT aucun patient n'a fait d'infection à *Pneumocystis Jirovici* et aucun patient n'a fait de complications à l'immunisation par vaccin vivant atténué. La seule expression relativement commune à la susceptibilité accrue aux infections virales était une augmentation de l'incidence des verrues communes. 20% des patients de cette étude ont fait une varicelle, ils ont rapporté un épisode sévère et seuls 5% des patients ont nécessité une hospitalisation.

Des complications infectieuses rarissimes mais documentées ont été rapportées dans la littérature dont un patient ayant développé une poliomyélite post vaccinale (32), un patient de 15 mois ayant un retard staturo-pondéral important est décédé après une infection disséminée à *Pneumocystis Jirovici* (33), et un patient a fait une infection disséminée à Herpès simplex virus (34).

Dans notre série, les infections ont constitué la manifestation la plus prononcée chez les malades. Les infections fréquentes étaient d'ordre broncho-pulmonaire. Un possible biais dans l'étude des infections chez les malades de notre série est lié à l'association dans 3 cas à un cancer (2 lymphomes et une LAL) (obs. 3, 4, 5) avec toutes les conséquences qui y sont liées, la prescription

de la chimiothérapie avec les conséquences liées à sa toxicité hématologique (neutropénie) et muqueuse (mucite). Dans les autres cas (obs. 2) les infections cutanées étaient fréquentes au début et le décès de la patiente était survenue suite à une otite chronique cholestéatomateuse qui s'est compliquée d'un abcès cérébral et d'une thrombophlébite intracrânienne. Dans ce cas, ces manifestations sont certainement liées à la neutropénie associées. Dans le 5^{ème} cas (obs. 1) la corticothérapie prescrite vu le purpura thrombopénique autoimmunitaire pourrait être un facteur aggravant des manifestations infectieuses bien que les verrues communes diffuses soient décrites dans la littérature en dehors de ce contexte.

8- les investigations para cliniques :

8- 1 l'étude morphologique du cervelet :

L'imagerie cérébelleuse peut être normale au début. Typiquement, à l'âge de 10 ans, l'imagerie par résonance magnétique montre des anomalies du cervelet notamment une atrophie du vermis cérébelleux avec des degrés variables d'implication des hémisphères cérébelleux.

Tavani et al (35) ont montré, dans leur étude concernant 19 patients âgés entre 2 ans et 38 ans, une progression temporelle de l'atrophie cérébelleuse et aussi hémisphérique selon un motif tomographique distinct. Chez la majorité des patients de cette étude, on n'a pas noté d'anomalies focales du signal. Bien qu'un hypersignal en T2 de disposition symétrique et diffuse de la substance blanche cérébelleuse centrale a été noté chez un patient âgé de 27 ans. Plusieurs foci d'hémorragies pétéchiales au niveau de la substance blanche cérébelleuse ont été rapportés chez un autre patient de 31 ans, et un hypersignal en T2 de

présence diffuse dans la substance blanche suggérant une leucodystrophie a été rapporté chez une patiente de 4 ans.

On peut affirmer que, schématiquement, les données de l'imagerie par résonance magnétique dans l'ataxie télangiectasie montrent initialement une atrophie du vermis suivie par celle des hémisphères cérébelleux. Par contre malgré la fréquence des signes extra pyramidaux l'imagerie cérébrale ne trouve généralement pas d'anomalies significatives dans cette région du cerveau.



Figure 7 (36) : Imagerie par résonance magnétique montrant atrophie cérébelleuse isolée avec un vermis diminué de taille chez un enfant de 11 ans atteint d'ataxie télangiectasie.

Dans notre série et malgré la radiosensibilité connue des patients AT, ont été réalisées des tomodensitométries cérébrales au lieu d'une imagerie par résonance magnétique. Chez les patients âgés de 10 ans et plus (obs. 3 et 4) dans notre série) les tomodensitométries cérébrales réalisées ont permis de mettre en évidence une atrophie cérébelleuse prédominante au vermis sans autres anomalies associées.

8- 2 Signes biologiques :

A- Le déficit immunitaire :

A-1 les immunoglobulines

Un développement anormal du thymus est très caractéristique de l'ataxie télangiectasie ; à l'autopsie, le thymus du malade ne peut en général pas être individualisé macroscopiquement. Il est réduit à une collection d'éléments thymiques réticulaires avec une pénurie marquée en thymocytes, une absence des corpuscules de Hassal et des macérations cortico -médullaires. Ces anomalies paraissent refléter un défaut développemental plus qu'une atrophie thymique (31). Les bases physiopathologiques du déficit de l'immunité humorale ne sont pas bien connues (30). Habituellement il existe un déficit de l'immunité humorale avec un taux de lymphocytes B normal. Une étude réalisée sur 100 patients au John Hopkins Clinical Center of Ataxia Telangiectasia a montré que 73 % des patients avait une lymphopénie B et que 8 % des patients avaient une hypergammaglobulinémie (30). Les IgA sériques et sécrétoires sont diminuées chez et 60 % des malades. Ce déficit est en règle profond. En effet, le déficit en Ig A est le déficit immunitaire le plus fréquent dans l'Europe et l'Amérique du nord avec une prévalence de 1/600, si un enfant se présente avec

un déficit en Ig A même isolé (37), et qu'il présente des anomalies à la marche il est prudent de demander le taux d'alfa foeto-protéine (37).

A-2 L'immunité à médiation cellulaire

La majorité de patients AT sont lymphopéniques avec une diminution des LT (32), un déficit relatif ou total en CD4 et en CD4/CD45R naïves et une augmentation relative des lymphocytes T gamma/delta (38). Les marqueurs gamma delta étant typiques des lymphocytes immatures alors que les lymphocytes beta gamma sont considérés matures. Funkhouser (38) a proposé la consistance de ces résultats avec un problème de la recombinaison génétique aboutissant à un Switch de gamma delta à alfa bêta. Il peut s'agir aussi d'un défaut de ligature ou un autre aspect de la réparation d'ADN.

L'activité fonctionnelle des lymphocytes T est variable, mais en général, les patients AT présentent un déficit concernant les tests d'hypersensibilité retardée et in Vitro par les réponses lymphoprolifératives aux antigènes et aux agents mitogènes (37).

Dans la série marocaine incluant 27 patients, chez 19 patients issus de 16 familles où le bilan immunitaire a été réalisé (3) on relève un déficit en Ig A dans 47,1% des cas, un déficit en Ig G dans 1 cas associé à une augmentation des Ig M, un déficit en Ig G 2 et Ig G 4 dans 75% des cas chacun, un déficit en Ig G 3 dans 41,7% des cas, les Ig M étaient élevées dans 8 cas.

B- Les marqueurs sériques

L'alfa foeto protéine est le marqueur sérique le plus constant dans l'ataxie télangiectasie, il constitue un argument fort du diagnostic. Il est augmenté chez

la majorité des patients et il peut atteindre des valeurs jusqu'à 300 fois la normale.

Cette protéine n'est pas spécifique de l'ataxie télangiectasie car elle peut être élevée dans des pathologies malignes, des atteintes digestives surtout hépatiques et chez les enfants de moins d'un an. Elle est interprétable en fonction de l'âge

Waldman et al ont suggéré qu'il s'agissait d'une immaturité hépatique ce qui concorde avec la théorie qui affirme que le problème primaire dans l'ataxie télangiectasie est dans la différenciation tissulaire surtout un problème des interactions nécessaires pour la différenciation d'organes comme le thymus et le foie (39).

9- La radiosensibilité:

La radiosensibilité est caractéristique de l'ataxie télangiectasie, cet aspect de la maladie a été utilisé pour confirmer le diagnostic clinique. Un seul test de radiosensibilité a été validé pour usage clinique ; il s'agit du CSA (colony survival assay) il est effectué sur des cellules lymphoblastoïdes transformées par le virus Epstein Barr, en pratique les résultats ne peuvent être obtenus par le laboratoire qu'après 3 mois (6). Ce test n'a pas d'intérêt à visée diagnostique.

Lerena et al. (40) a conclut qu'a l'échantillonnage des villosités choriales, l'irradiation gamma est une méthode fiable pour faire la discrimination entre les fœtus AT et ceux non affectés, cette approche n'est cependant pas tout a fait fiable (40).

10- Prédilection génétique aux cancers chez les homozygotes AT

La prédisposition génétique aux cancers chez les homozygotes AT peut s'expliquer par les fonctions actuellement connues de la protéine ATM. Celle-ci est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et le mécanisme apoptotique ainsi que dans la reconnaissance des cassures double brin (CDB) et la stabilité génomique.

La prédisposition aux cancers dans l'AT est importante et constitue la deuxième cause de mortalité après les infections. L'âge moyen de survenue des cancers, tout type confondu, est de 14 ans (41). Le risque relatif de cancer est augmenté jusqu'à 61 fois par rapport à un enfant normal.

Les hémopathies lymphoïdes malignes sont les plus fréquentes. 60 % de ces hémopathies sont des lymphomes non hodgkiniens de phénotype T.

Dans notre série, 2 patients ont présenté un lymphome. Dont un lymphome de Burkitt (obs n° 5) à l'âge de 15 ans décédé suite à une mauvaise tolérance à la chimiothérapie. L'autre cas (obs. n°3) a présenté un lymphome non hodgkinien de type T à l'âge de 11 ans. Lors du traitement elle a fait preuve d'une tolérance assez bonne à la chimiothérapie (reçue à 2/3 des doses) mais elle est décédée en phase de consolidation suite à une fièvre à domicile non prise en charge.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL): constituent 23 % des cancers chez les patients AT sont. Leurs caractéristiques cytogénétiques sont identiques à celles de LAL des enfants normaux (89,90). La leucémie prolymphocytaire T, très rare chez l'enfant normal, est beaucoup plus fréquente chez les homozygotes AT. Les anomalies chromosomiques dans les

lymphocytes circulants sont fréquentes. Mais il ne semble pas exister de corrélation entre le nombre d'aberrations chromosomiques et le risque de développer une hémopathie maligne (41).

Un patient de notre série (obs. 4) a présenté une leucémie aigue lymphoblastique. Sa réponse initiale à la chimiothérapie était bonne, mais en phase d'intensification il a présenté une péritonite à issue fatale. Les lymphomes hodgkiniens présentent 10% des cancers ; ils surviennent le plus souvent chez les patients jeunes (moins de 10 ans) (41).

Après l'âge de 15 ans, l'incidence des tumeurs épithéliales augmente (41). L'étude rétrospective de Morrell *et al.* (41) sur 263 enfants homozygotes AT rapporte, parmi les 52 cas de cancers observés, 7 tumeurs non hématologiques sans spécificité particulière.

Les études moléculaires du gène ATM chez les homozygotes AT affectés par des cancers n'ont pas montré de mutations spécifiques. Dans la forme classique de la maladie, aucune mutation spécifique du gène *ATM* n'a été retrouvée. Cependant, une forme atténuée a été décrite avec une radiosensibilité moindre, une ataxie cérébelleuse plus lentement évolutive et un déficit immunitaire moins prononcé. Dans cette forme, le risque de cancer du sein est plus important, aussi bien chez les homozygotes AT que chez les hétérozygotes AT (41).

11- les manifestations autoimmunes (42)

Dans les DIP, les manifestations autoimmunes sont liées à un problème de dysrégulation du système immunitaire et de la tolérance du soi. Ces manifestations sont variables et peuvent être imprévisibles ; elles rendent compliqué le management de ces DIP. L'autoimmunité peut inaugurer le tableau clinique d'un DIP comme elle peut survenir au cours de l'évolution de la maladie. Le spectre des manifestations est large et variable en fonction du DIP en question. Le tableau (6) résume ces manifestations : vascularite, cytopénies, alopecie, vitiligo, uvéite, syndrome d'Evans...

Disease	Genes	Autoimmunity
Severe combined immunodeficiency (SCID)	Many	Alopecia, dermatitis, thrombocytopenia
X-linked agammaglobulinaemia (XLA)	BTK	Juvenile rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis/ dermatomyositis
Autoimmune polyendocrinopathy	AIRE	Endocrine
Immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked (IPEX)	FoxP3	Juvenile diabetes, cytopenias, dermatitis, enteropathy
Wiskott–Aldrich	WASP	Haemolytic anaemia, Henoch–Schonlein inflammatory bowel disease, vasculitis
Chronic granulomatous disease (CGD)	NADPH oxidase	Inflammatory bowel disease, mothers with systemic lupus erythmatosus
Hyper-IgM	CD40L and others	Autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, uveitis, diabetes
Common variable immune deficiency (CVID)	TACI/ICOS/CD19 CD81, CD20, BAFFr	Immune thrombocytopenia purpura, haemolytic anemia, alopecia pernicious anaemia, systemic lupus erythmatosus, inflammatory bowel disease

NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; IPEX: X-linked inheritance; FoxP3: forkhead box P2; WASP: Wiskott–Aldrich syndrome protein; BAFF: B cell activating factor; TACI: transmembrane activator and calcium-modulating ligand interactor; AIRE: autoimmune regulator gene; BTK: Bruton agammaglobulinaemia tyrosine kinase.

Tableau 6 : Manifestations autoimmunes des principaux DIP (42)

Dans notre série, un purpura thrombopénique était inaugural (obs. 1), dans un autre cas (obs2) une neutropénie a inauguré le tableau clinique par des manifestations infectieuses. Au cours de l'évolution, la cytopénie a concerné les 3 lignées sanguines. Dans ce cas l'étiologie autoimmune est très probable mais

l'association à une neutropénie constitutionnelle est une éventualité possible bien qu'exceptionnelle.

12- L'hétérozygotie :

A- Prédisposition aux cancers chez les hétérozygotes AT

Chez les parents d'enfants affectés par l'AT (hétérozygotes AT), il n'existe pas de symptôme déficitaire. Cependant, différents auteurs ont rapporté, chez ces hétérozygotes AT, une incidence de cancer plus élevée que dans la population générale (41). Les tumeurs malignes les plus souvent rapportées sont les cancers du sein chez les femmes et, sans distinction de sexe, les cancers du foie et les cancers de l'estomac (41). Les études de Swift *et al.* (41) ont permis d'estimer un risque relatif de cancer de 3,7 chez l'homme et de 3,5 chez la femme.

Dans la même étude et tenant compte simplement des cancers du sein chez les femmes hétérozygotes AT, le risque relatif est de 5,1 avec un intervalle de confiance (IC) très large (1,5-16,9) (41). Analysant l'ensemble des études épidémiologiques, Easton (41) estime le risque relatif à 3,9, tous âges confondus (95 % IC : 2,1-7,2). En dessous de 40 ans il atteint 9, mais seulement 3 entre 40 et 59 ans, et 1 au-dessus de 60 ans.

Le risque de cancer du sein chez les hétérozygotes AT apparaît certain. Cependant, sa valeur reste imprécise. Considérant la fréquence dans la population générale des hétérozygotes AT (1 %) et la valeur d'un risque relatif de cancer du sein de 3 actuellement admis, 3 % des cas de ces cancers pourraient survenir chez des femmes dont un allèle du gène ATM est inactivé. Si ce pourcentage est réel, l'hétérozygotie au locus du gène ATM prédisposerait au

cancer du sein de façon aussi fréquente que les hétérozygoties aux loci des gènes BRCA1 ou BRCA2 mais avec un risque tumoral moins important (41).

13-Traitement de l'ataxie télangiectasie.

13-1- les traitements symptomatiques

- La neuro-dégénération :

L'ataxie constitue la première et la plus invalidante manifestation de l'ataxie télangiectasies. Aboutissant vers la fin de la première décennie de la vie au recours de l'enfant à une chaise roulante. Ceci fait que tout traitement efficace de l'ataxie télangiectasies doit idéalement prévenir ou bien retarder la neuro-dégénération et les hémopathies malignes.

Une amélioration modeste peut être obtenue par le traitement des anomalies neurologiques associées à l'ataxie. Par exemple, le dysfonctionnement du ganglion basal peut régresser sous l'effet des dérivés de la L.Dopa, les agonistes dopaminergiques et parfois aux anticholinérgiques. Cette dernière peut aussi réduire l'hyper sialorrhée. Les troubles de l'équilibre, du langage et de la coordination peuvent répondre à l'Amantadine, Fluoxétine ou Bupirion. Les tremblements sont souvent contrôlés par l'usage de la Gabapentine, Clonazépam ou Propanolol.

Tableau 7 résumant les traitements symptomatiques de l'ataxie télangiectasies

	Signes neurologiques	intervention thérapeutique	références
Cervelet	Trouble de l'équilibre, incoordination, dysarthrie	Amantadine, Fluoxétine, Buspirone	Lanvin et al 2007
	Tremblement Nystagmus cérébelleux	Gabapentine, clonazépan, pirimidone, Odansetron Gabapentine, Clonazepam, Baclofen, memantine	Perlman 2000 Lanvin et al 2007 Perlman 2000 Marmolino et Manto 2010
	Apraxie oculo-motrice	Aides de vision	AT children's project
Ganglion basal	Chorée, dystonie, dradykinésie	Dérivés de la L Dopa, agonistes dopaminergiques, les anticholinergiques	Lanvin et al 2007 Perlman 2000
	Hypersialorrhée	anticholinergiques	Lanvin et al. 2007 Perlman 2000 Steffent et al 2011
Tronc cérébral	Hypersialorrhée, dysphagie	Entraînement à la déglutition, aides nutritionnels, anticholinergiques, fluoxétine	AT children's project Steffen et al 2011 Perlman 2000
	Nystagmus vestibulaire central	Gabapentin, Clonazépan, Baclofen, Odansetron	
Moelle épinière et les nerfs périphériques	Neuropathie périphérique avec atrophie musculaire et malposition des extrémités	Physiothérapie intensive, orthèses, chaise roulante bien ajustée aux besoins de l'enfant...	AT children's project
	Spasticité et contractures	Baclofen	Perlman 2000

Une étude récente rapporte une amélioration de l'ataxie au court terme des patients A-T à l'usage de gluco-corticoïdes (31). Mais les complications de l'usage prolongé des corticoïdes semblent l'emporter sur ce bénéfice éphémère.

Malgré que les déficits en thiamine, en vitamine B12, et en vitamine E puissent être à l'origine d'une ataxie, les suppléments multivitaminiques ne semblent pas avoir d'effets sur l'ataxie (31).

- Le déficit immunitaire :

Comme dans tout autre déficit immunitaire, les infections fréquentes avec hypogammaglobulinémie et déficits en anticorps peuvent être traitées par des immunoglobulines intraveineuses (31), en effet, malgré l'absence d'études contre placebo, l'intérêt des immunoglobulines intraveineuses dans le traitement substitutif des déficits en immunité humorale est clairement défini dans sept types principaux de déficits immunitaires dont l'ataxie téléangiectasies (31). Le traitement par immunoglobulines intraveineuses a un impact positif sur la fréquence des épisodes infectieux et la consommation d'antibiotiques. Pour poser l'indication d'un tel traitement, on considère surtout la notion d'infections répétées et une faible réponse aux antigènes bactériens, plus que les données du dosage pondéral des immunoglobulines (31).

Bien que les infections sino-pulmonaires soient associées au déficit immunitaire, il n'y a pas de corrélation directe entre les deux (30).

Les patients présentant des pneumopathies récurrentes doivent bénéficier d'aspirations oro-pharyngées si la fonction de déglutition est altérée. Car les pneumopathies sont exacerbées par l'inspiration défective, la fonction mucociliaire pauvre et la toux inefficace (21).

Les méthodes facilitant la déglutition sont indispensables pour guetter les pneumopathies d'inhalation, elles comprennent l'ajout d'épaississant dans les liquides et le placement d'une sonde gastrique pour faciliter l'alimentation lorsqu'il existe un risque important de dénutrition.

Le diagnostic de bronchopathie chronique étant porté, une prise en charge respiratoire active doit être envisagée (kinésithérapie respiratoire régulière, antibiothérapie alternée en cas de surinfection, surveillance clinique et microbiologique). Les explorations radiologiques doivent être limitées au maximum du fait de la sensibilité accrue aux radiations ionisantes [31]. Une surveillance fonctionnelle respiratoire régulière doit être instituée. Cependant, la dégradation neurologique de la maladie rend souvent difficile voire impossible la réalisation de ces explorations. L'hypoxémie impose la prescription d'une oxygénothérapie à domicile au long cours (21).

De règle, les infections sino-pulmonaires répondent bien à l'antibiothérapie.

- Les hémopathies malignes

Le choix thérapeutique pour ces cancers est influencé par la radiosensibilité extrême de ces patients. Il est évidemment désirable de réduire l'intensité de la radiothérapie ou les doses de chimiothérapie pour minimiser les lésions tissulaires tout en gardant l'efficacité anti cancéreuse (31).

Une autre considération se manifeste dans la nécessité de sélectionner des agents qui minimisent la faiblesse musculaire surtout qu'il s'agit de patients ataxiques.

13-2-Les possibilités thérapeutiques non géniques

Depuis l'identification du gène ATM, des recherches extensives ont fournis de possibles approches thérapeutiques.

a- Les effets du Myo-inositol sur les manifestations neurologiques et le déficit immunitaire

Yorek et al. (31) Ont démontré que la consommation et l'incorporation du Myo-inositol dans les phosphoinositides était diminuée chez certains fibroblastes AT. Le métabolisme des phospholipides était également moins actif dans les cellules AT par rapport aux cellules normales. Ils ont suggéré que ces anomalies peuvent avoir un impact sur les voies de signalisation cellulaires et la formation membranaire étant ainsi responsable d'une partie du phénotype AT. L'étude a été décrite comme révélatrice d'informations précieuses concernant la progression de la maladie, le nombre de malades n'était pas suffisamment important pour tirer des conclusions sur l'efficacité de cette approche.

b-Evaluation des ROS (reactive oxygen species) généré par les mitochondries chez les patients AT.

Le but général de cette étude est de déterminer si les lymphocytes des patients AT montraient des niveaux anormaux de ROS (témoins d'augmentation du stress oxydatif) et si une thérapie antioxydante chronique puisse retarder les dysfonctionnements neuronal et immunitaire (31).

c- L'usage des anti-oxydants :

Une diminution de la capacité anti-oxydante a été rapportée dans le sérum des patients AT, de plus, les cellules AT en culture montrent des signes d'augmentation du stress oxydatif. L'inhibition de ce stress par ATM est requise

pour le renouvellement des cellules souches hématopoïétiques. Jusqu'à présent, il n'est pas clair pourquoi l'absence d'ATM aboutit au cumul du stress oxydatif. Pourtant il est possible que l'absence d'ATM aboutisse à une dysrégulation de la transcription qui est à l'origine de ce cumul. Une approche serait donc d'utiliser des antioxydants pour le traitement de l'ataxie télangiectasie (31).

d-L'usage combiné d'antioxydant avec un inhibiteur de poly ADP-ribose polymérase

Cet essai clinique (31) a inclus 17 patients pendant une période de 9 mois, son objectif primaire était de chercher des changements dans les marqueurs du stress oxydatif en mesurant la peroxydation lipidique et les dégâts oxydatifs d'ADN dans le sang et les urines. L'objectif secondaire était de chercher une amélioration de l'état neurologique et immunitaire des patients.

Deux marqueurs du stress oxydatif ont été améliorés et une tendance vers l'augmentation du taux des lymphocytes a été rapportée mais sa signification statistique était insuffisante.

13-3- Thérapies visant les mutations (mutation targeted therapies)

La majorité des patients AT héritent deux mutations distinctes. Plus de 500 mutations ont été décrites étendues sur toute la région codante. La majorité de ces changements 80 % donnent une protéine tronquée soit par une mutation nonsense ou une mutation du site d'épissage ou encore des mutations frameshift. Ainsi, toute tentative de restauration de la fonction normale d'ATM par la thérapie visant les mutations devrait lire à travers le codon de résiliation (termination) ou la dissimulation du site d'épissage cryptique. Evidement,

aucune de ces techniques ne doit être adaptée aux mutations individuelles. N'importe de ces approches ne doivent nécessairement pas restaurer les niveaux normaux d'ATM car même avec un niveau bas d'ATM (5%-10%) on a des phénotypes AT considérablement atténués.

- La correction du gène ATM par readthrough des codons de terminaison prématurés.

Lai et al. ont employé des aminoglycosides pour le readthrough de la protéine ATM fonctionnelle (31).

Le groupe de Gatti (31) a montré que la généticine et la gentamycine produisaient une protéine readthrough détectable. Ils ont également démontrés que la protéine ATM induite par le readthrough est fonctionnelle dans un nombre de voies de signalisations dépendantes d'ATM. Cette méthodologie paraît prometteuse, mais elle requière l'usage des aminoglycosides qui, utilisées à des concentrations suffisantes pour le readthrough, sont toxiques au niveau cellulaire et peut l'être humain.

L'identification d'autres composés d'une efficacité comparable à celle des aminoglycosides mais avec une toxicité nettement moindre est indispensable pour rendre cette méthode une option thérapeutique.

- La correction des mutations du site d'épissage ATM par la technique des oligonucléotides antisense morpholino(31).

Le laboratoire Gatti a utilisé la technique des oligonucléotides antisense morpholino (AMOs) qui sont des molécules synthétiques utilisée pour bloquer l'accès d'autres molécules aux séquences spécifiques de certaines molécules

d'acide nucléique. Dans le cas de l'ataxie télangiectasies, ces molécules servent à réorienter et restaurer l'épissage normal dans le gène ATM.

Une des questions en rapport avec l'usage de cette technologie chez les patients AT est la manière de délivrer la thérapie : avec les AMOs, il faut que l'ATM « corrigée » soit introduite dans le cervelet où elle sera efficace dans la restauration de la fonction des cellules de Purkinje. L'arrivée des oligonucléotides à ce site présente des obstacles comme la barrière hémato encéphalique et le nombre diminué des cellules de Purkinje qui peuplent le cervelet.



Conclusion



L'ataxie télangiectasie est un déficit immunitaire primitif syndromique caractérisé par la triade clinique : infection à répétition, ataxie et télangiectasies oculo-cutanées. Théoriquement le diagnostic est facile, et peut être évoqué à l'étape clinique. Néanmoins le polymorphisme phénotypique que peut avoir cette maladie et les manifestations liées à l'autoimmunité ou des cancers associés peuvent brouiller le tableau clinique et errer le diagnostic. De surcroît la méconnaissance de cette maladie par les praticiens participe clairement au retard diagnostique.

En dehors des signes cliniques classiques, certaines manifestations associées liées ou non à l'autoimmunité peuvent compliquer la prise en charge. L'association à un cancer est certes connue mais il n'existe aucun consensus sur les modalités de la prise en charge. La toxicité connue de la chimiothérapie et de l'irradiation doit impliquer des protocoles de traitement adaptés et personnalisés.



Résumé



RESUME

Thèse : l'ataxie télangiectasie, l'expérience d'un service d'hémo oncologie pédiatrique

Auteur : Ait El Fadel Fatima Zohra

Mots clés : ataxie, télangiectasies, cancers, autoimmunité

L'ataxie télangiectasie est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive ; sa fréquence dans une communauté est en corrélation avec le degré de consanguinité. Elle est caractérisée par une neurodégénération illustrée cliniquement par une ataxie cérébelleuse et une apraxie oculomotrice d'évolution progressive associées à des télangiectasies oculocutanées et des infections récurrentes. Cette thèse est une étude de l'expérience du service d'hémo oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat depuis Janvier 2000 à Mars 2013. Son objectif est d'établir le profil épidémiologique, clinique, évolutif et génétique des cas reportés. Cinq cas ont été répertoriés tous partageant le même phénotype clinique de l'ataxie télangiectasie. Pourtant chaque cas était unique dans son illustration de l'hétérogénéité clinique, biologique, génétique et évolutive de l'ataxie télangiectasies. Les infections sinopulmonaires récurrentes étaient les premiers signes reportés, l'ataxie venait enrichir le tableau clinique à l'âge de la marche et les télangiectasies étaient souvent méconnues. Chez 3 des cas répertoriés, l'AT s'est compliquée d'un cancer ; une leucémie aigue lymphoblastique dans un cas et deux lymphomes non hodgkiniens dans deux cas. Les deux autres cas ont présenté des manifestations hématologiques d'ordre autoimmun ; une thrombopénie et une neutropénie. Sur le plan biologique, les alpha foetoprotéines étaient toujours élevées et la fonction immunitaire était perturbée. 4 de nos cas ont eu une analyse génétique qui à révélé trois mutation deux d'entre elles n'on jamais été rapportées dans la littérature.

SUMMARY

Title : Ataxia telangiectasia the experience of a department for paediatric hematology and oncology

Author: Ail El Fadel Fatima Zohra

Keywords: ataxia, telangiectasias, cancers, autoimmunity

Ataxia telangiectasia is a hereditary disease of autosomal recessive transmission; its frequency in a given community is correlated with the rate of consanguinity. It is characterized by a neurodegeneration clinically illustrated by cerebellar ataxia and oculomotor apraxia of progressive evolution associated with oculocutaneous telangiectasia and recurrent infections. This thesis is a study of the experience of the center for pediatric hematology and oncology of the children's hospital in Rabat throughout January 2000 and March 2013. Its objective is to establish the epidemiological, clinical, evolutionary and genetic profile of the reported cases. Five cases were listed all sharing the same clinical phenotype of ataxia telangiectasia. Nevertheless, each of the cases was unique illustrating the clinical, biological, genetic and evolutionary heterogeneity of ataxia telangiectasia. Recurrent sinopulmonary infections were the first reported sign, ataxia came to enrich the clinical image at the age of walking and telangiectasias were often unrecognized. In 3 of the reported cases, AT was complicated by a cancer one of which was an acute lymphoblastic leukemia and Non Hodgkin's lymphoma in two cases. The two remaining cases we reported hematologic manifestations of autoimmune order; one thrombopenia and one neutropenia. Biologically speaking, alpha-fetoprotein levels were always high and the immune function was disturbed. 4 of the reported cases had a genetic analysis that revealed mutations two of which had never been described in literature.

ملخص

العنوان: متلازمة الرنج وتوسع الشعيرات: تجربة مصلحة الأمراض الدموية والسرطانية للأطفال

من طرف: فاطمة الزهراء آيت الفاضل

الكلمات الأساسية: الرنج - توسع الشعيرات - السرطانات - المناعة الذاتية

متلازمة الرنج وتوسع الشعيرات هو مرض ذو انتقال اوتوزومي متقهقر، و تردد هذا المرض مرتبط بمعدل زواج الأقارب.

يتميز هذا المرض بانحطاط في الجهاز العصبي، يبدو سريريا على انه ترنج مخيخي تدريجي مع توسع الشعيرات الدموية على مستوى العين و الجلد وتعففات متكررة.

هذا العمل هو دراسة لتجربة مركز الأمراض الدموية و السرطانية لمستشفى الأطفال بالرباط في المدة المتراوحة ما بين يناير 2000 و مارس 2013، ويهدف إلى استخراج الخصائص الوبائية، السريرية و الوراثة للحالات المدروسة.

تطرقنا إلى خمس حالات من متلازمة الرنج و توسع الشعيرات، اشتركت هذه الحالات في النمط الظاهري للمرض بينما اختلفت في مظاهر أخرى.

تكرار تعففات الجهاز التنفسي هو أول أعراض المرض، و يأتي الرنج ليكمل الصورة السريرية في عمر المشي. أما توسع الشعيرات فغالبا ما يكون غير مثير للانتباه.

في ثلاث حالات تعقد المرض بظهور سرطان. واحد منها كان لو كيميا حادة و اثنان كانا سرطان غير هودجكين (lymphome non hodgkin). في الحالتين المتبقيتين ظهرت أعراض دموية للمناعة الذاتية و هي قلة الصفائح الدموية و قلة الكريات البيضاء.

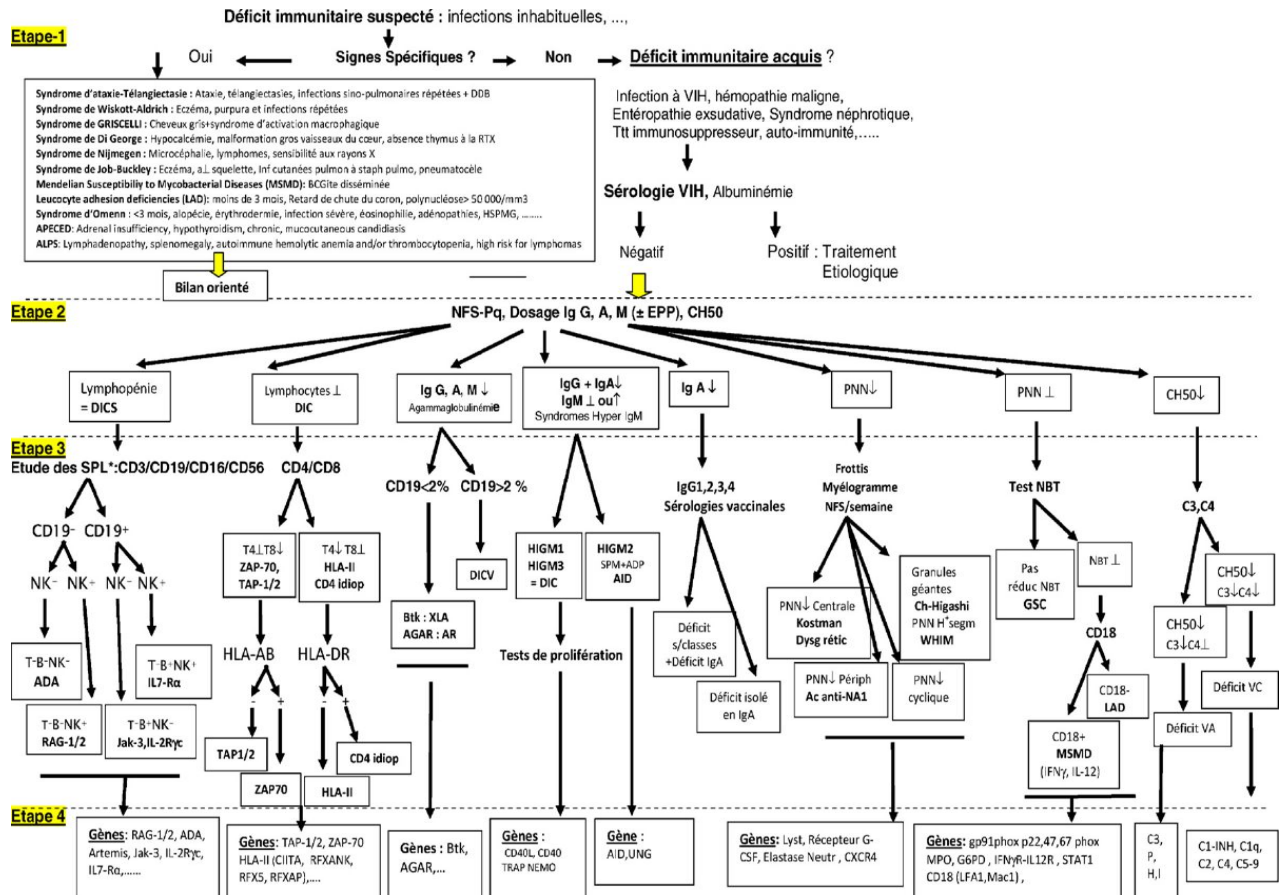
من الناحية البيولوجية نسبة الألفا فيتو بروتين كانت مرتفعة والوظيفة المناعية كانت مرتبة. 4 من الحالات حصلوا على تحليل جيني أوضح طفرات اثنان منها لم يسبق تسجيلها قط.



Annexes



Annexe 1 : Approche diagnostique d'un déficit immunitaire primitif (MSPID) (7)



DIC: Déficit immunitaire cellulaire, DICS: Déficit immunitaire combiné sévère, HIGM: hyperIgM, DICV: déficit immunitaire commun variable, AID: activation-induced cytidine deaminase, Dysg rétic : dysgénésie réticulaire, WHIM : warts, hypo-gammaglobulinemia, infections, Myelokathexis, GSC: granulomatose septique chronique, XLA: X-linked, AGAR: agammaglobulinémie récessive, MSMD: mycobacterium susceptibility disease, LAD: leucocyte adhesion deficit. *SPL : Sous populations lymphocytaires.

Annexe 2 : les 10 commandements devant la suspicion d'un déficit immunitaire primitif

MSPID (Pr AA Bousfiha)

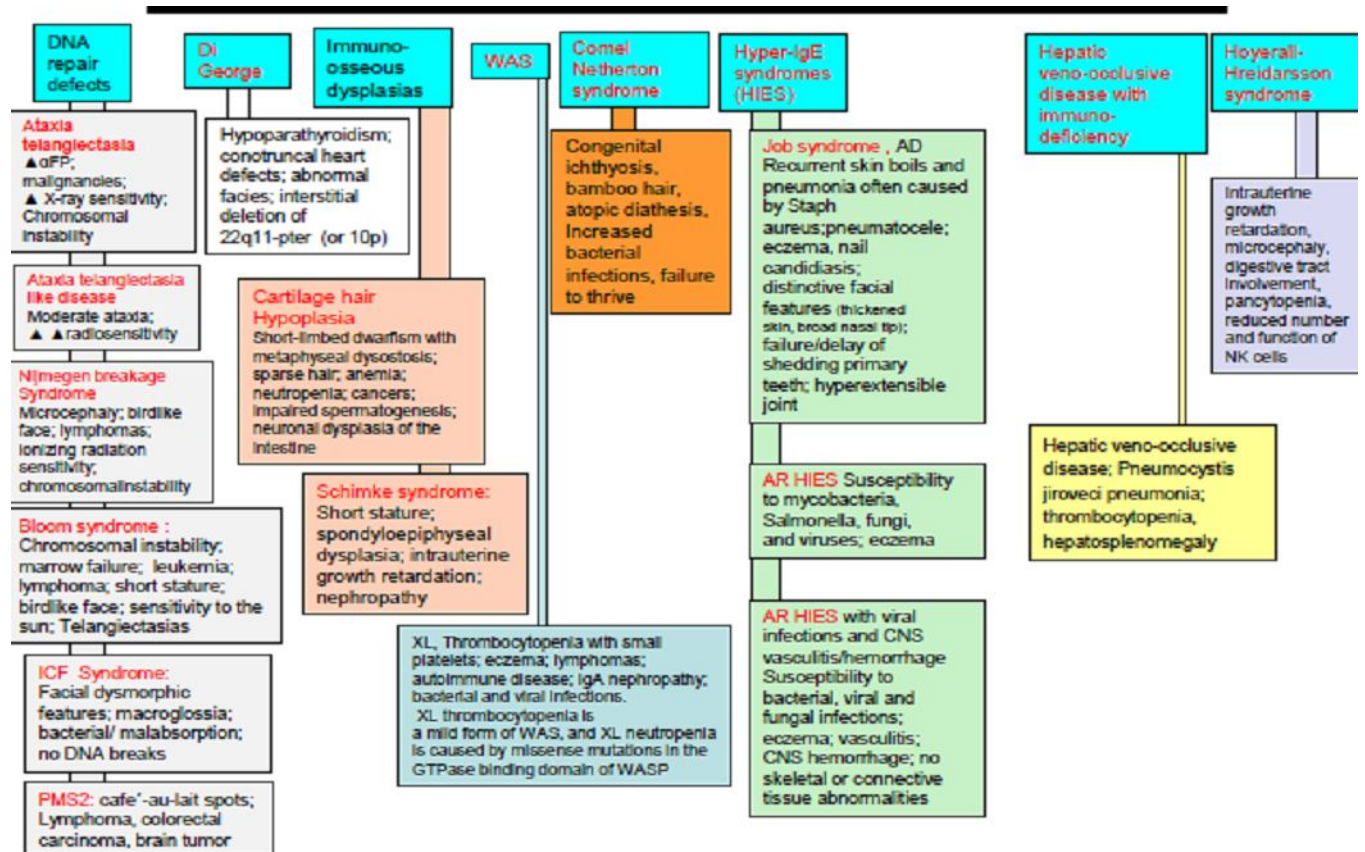
1. Suspicion d'un DIP : toujours exclure d'abord l'infection au VIH
2. Deux pneumonies en 1 an : Penser au Déficit en Anticorps et doser IgG, IgA et IgM
3. Hypogammaglobulinémie : Penser à la Maladie de Bruton si lymphocytes B (CD19 +) < 2%; DICV si CD19 + > 2%. Déficit en IgA (après l'âge de 2 ans) : doser les sous-classes des IgG + Anti-pneumocoques
4. Pneumonie interstitielle, diarrhée persistante et/ou muguet buccal rebelle au traitement : penser au Déficit Immunitaire Combiné (DIC) et demander numération des sous-populations lymphocytaires (SPL) : anti-CD3/4/8/16/ 19/DR
5. L'hémogramme confirme un DICS en cas de lymphopénie < 3000/mm³ avant l'âge de 2 ans
6. Début néonatal notamment, abcès hépatique ou retard de chute du cordon : penser défauts congénitaux qualitatifs et/ou quantitatifs des phagocytes et demander le test au NBT et une numération des lymphocytes CD18 + (déficit en Molécules d'Adhésion Leucocytaires LAD)
7. Syndromes très suggestifs : Ataxie Téléangiectasie ; Purpura + Eczéma = Wiskott-Aldrich ; Cheveux gris = maladie de Griscelli ; Hypocalcémie + malformation cardiaque = Syndrome de DiGeorge
8. Infections aux mycobactéries atypiques (dont BCG : BCGosis = BCGite disséminée) ou tuberculose grave de l'enfant (Miliaire ou Méningite) : demander SPL et explorer l'axe IL12-IFN γ
9. Si IgA, IgG, IgM, SPL et NBT sont normaux, se rappeler les déficits en complément (CH50, notamment en cas de méningite répétée), le syndrome d'Hyper-IgE (Abscès froids), les déficits de l'immunité innée et les maladies auto-inflammatoires (dont FMF, demander un avis spécialisé)
10. Interpréter les valeurs des Ig, de l'hémogramme et des SPL, en fonction de l'âge de l'enfant

Annexe 3 : Classification clinico - microbiologique des DIP (8)

Groupe de DIP	DIH	DIC	DIC Complexes	DINS
<i>Age de début</i>	6 mois - 2 ^{ème} décennie	3 à 6 mois	> 2 ans	Néonatal
<i>Clinique</i>	2 Pneumonie en 1 an, DDB 8 otites en 1 an Diarrhées répétées Pyodermites	Pneumopathie interstitielle Diarrhée chronique Muguet buccal rebelle	Ataxie-télangiectasie, Purpura, Eczéma, Cheveux gris, HypoCa ⁺⁺ + Malform. cardiaques	Abcès hépatique, cutané, pulmonaire. Stomatites. Retard chute du cordon ombilical. Méningites répétées
<i>Microbiologie</i>	Germes extracellulaires : Pneumocoque, Haemophilus, Giardia	Germes intracellulaires opportunistes : Pneumocystis carinii, CMV Candida, Salmonella.	Germes intra et extra-cellulaires	Staphylocoque, Aspergillus, Mycobactéries atypiques
<i>Bilan</i>	Electrophorèse protides Dosage des IgG, A et M Numération des lympho B	Lymphopénie SPL Marqueurs spécifiques	Plaquettes α -foeto-protéine IgA, IgG2-IgG	NFS, NBT Interleukines CH50
<i>Traitement</i>	Immunoglobulines en IV Antibiotiques	Greffes moelle osseuse Immunoglobulines en IV Cotrimoxazole	Immunoglobulines en IV Greffes moelle osseuse Cotrimoxazole	Cotrimoxazole Itraconazole, G-CSF
<i>Exemples</i>	IgA, HIGM, DICV, Bruton	DICS Défaut d'expression HLA-II	Ataxie-télangiectasie Wiskott-Aldrich, Griscelli, Di George	Neutropénies GCS LAD (molécule d'adhésion) Déficit en complément

La symptomatologie clinique et les germes identifiés permettent une excellente classification des DIP dans l'un des trois principaux groupes : DIH, DIC avec leur sous groupe de DIC Complexes (association avec une atteinte d'autres organes), et les DI des phagocytes. Les DINS regroupent les atteintes quantitatives et qualitatives des phagocytes ainsi que les déficits en fractions du complément. Ceux-ci sont parfaitement dépistés par le dosage du CH50 (Complément hémolytique total). GCS : Granulomatose Chronique Septique.

Annexe 4 : les déficits immunitaires primitifs syndromiques selon la classification de l'international union of immunological societies (IUIS : 2009) (8)





Références



- [1] Helen H. Chun, Richard A. Gatti; ataxia telangiectasia, an evolving phenotype; DNA Repair 3 (2004) 1187–1196.
- [2] Drs L. Jeddane I. Benhsaein F. Ailal A. Barakat A. Benjouad AA. Bousfiha ataxie télangiectasie nécessité d'un diagnostic antenatal pour une maladie non exceptionnelle ; Espérance Médicale • Juillet 2010 • Tome 17 • N° 170 p 396-400
- [3] L. Jeddane, F. Ailal, C. Dubois d'Enghien, O. Abidi, I. Benhsaien, A. Kili, S. Chaouki, Y. Kriouile, N. El Hafidi, H. Fadil, et al. molecular defects in patients with AT ; neuromol. Med. 2013 Vol 14 N 4.
- [4] Gatti RA, Vinters HV: Cerebellar pathology in ataxiatelangiectasia, in Gatti RA, Swift M (eds): Ataxia-Telangiectasia: Genetics, Neuropathology, and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood. New York, Alan R Liss, 1985, pp 225-232
- [5] Meeting report on the 14th international workshop on ataxia telangiectasia, DNA repair 2012.
- [6] Susan Perlman, Sara Becker Catania, Richard A Gatti, Ataxia telangiectasia diagnosis and treatment; seminars in pediatric neurology; vol 10 n 3: p 173-182

- [7] Admou B, et al. Déficiets immunitaires primitifs : approche diagnostique pour les pays émergents. *Immunol Biol Spec* (2010), doi:10.1016/j.immbio.2010.09.003
- [8] AA bousfiha, F Ailal C. Picard C. Fieschi, J.L. Casanova épidémiologie et classification des déficiets immunitaires, revue marocaine des maladies de l'enfant 2008, 18 : 5 11
- [9] Shiloh Y: ATM and related protein kinases: Safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer* 3:155-168, 2003
- [10] Bakkenist CJ, Kastan MB. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer association. *Nature* 2003;421:499–506
- [11] A M R Taylor and P J Byrd; molecular pathology of AT; *J Clin Pathol* 2005 58: 1009-1015
- [12] Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, Fonctions de la protéine ATM et les aspects phénotypiques de l'ataxie télangiectasie *Science* 1998 ; 281 : 1677-9.
- [13] Gilad S, Chessa L, Khosravi R, et al. Genotype phenotype relationships in ataxia telangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 1998;62:551–61

- [14] Oxford, J. M., Harnden, D. G., Parrington, J. M., Delhanty, J. D. A. Specific chromosome aberrations in ataxia-telangiectasia. *J. Med. Genet.* 12: 251-262, 1975
- [15] McCaw, B. K., Hecht, F., Harden, D. G., Teplitz, R. L. Somatic rearrangement of chromosome 14 in human lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 2071-2075, 1975.
- [16] Gatti, R. A., Aurias, A., Griscelli, C., Sparkes, R. S. Translocations involving chromosomes 2p and 22q in ataxia-telangiectasia. *Dis. Markers* 1985 3: 169-195,.
- [17] Aurias, A., Dutrillaux, B. Probable involvement of immunoglobulin superfamily genes in most recurrent chromosomal rearrangements from ataxia telangiectasia. *Hum. Genet.* 72: 210-214, 1986
- [18] Kennaugh, A. A., Butterworth, S. V., Hollis, R., Baer, R., Rabbitts, T. H., Taylor, A. M. R. The chromosome breakpoint at 14q32 in an ataxia telangiectasia t(14;14) T cell clone is different from the 14q32 breakpoint in Burkitts and an inv(14) T cell lymphoma. *Hum. Genet.* 73: 254-259, 1986
- [19] Johnson, J. P., Gatti, R. A., Sears, T. S., White, R. L. Inverted duplication of J(H) associated with chromosome 14 translocation and T-cell leukemia in ataxia-telangiectasia. *Am. J. Hum. Genet.* 39: 787-796, 1986.

- [20] Kojis, T. L., Schreck, R. R., Gatti, R. A., Sparkes, R. S. Tissue specificity of chromosomal rearrangements in ataxia-telangiectasia. *Hum. Genet.* 83: 347-352, 1989
- [21] L. Bott, C. Thurmelle, J.C Cuveillier, A Deschildre, L Valée, A Sardet, Ataxie télangiectasie : de la clinique à la physiopathologie. *Arch. De ped.* 13 2006 p 293-298
- [22] syndrome cérébelleux, encyclopédie medico-chirurgicale.
- [23] H. L. UTIAN AND M. PLIT, ataxia telangiectasia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1964, 27, p38-40
- [24] Mostafa Moin, MD*, Asghar Aghamohammadi, MD*, Ali Kouhi, MD†, Sanaz Tavassoli, MD, Nima Rezaei, MD, Saeed-Reza Ghaffari, MD, PhD, Mohammad Gharagozlou, MD, and others ataxia télangiectasia in Iran a clinical and lab features of 104 patients *Pediatr Neurol* 2007;37:21-28
- [25] Hoche F, Kay Seidel, Marius Theis, Stephan Vlaho; Ralf Shubert, Stephan Zielen Neurodegeneration in ataxia telangiectasia, what's new, what's evident. *Neuropediatrics* 2010; 43: P 119-129

- [26] Levisohn, Cronin Golomb A, Schmahman JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumor resection in children; a cerebellar, cognitive affective syndromes in a peadiatric population. *Brain* 2000; 123 (pt5): 1041-1050
- [27] ARMAN K. FARR, MD, BENJAMIN SHALEV, MD, THOMAS O. CRAWFORD, MD, HOWARD M. LEDERMAN, MD, PHD, JERRY A. WINKELSTEIN, MD, AND MICHAEL X. REPKA, MD Ocular Manifestations of Ataxia-Telangiectasia *Am J Ophthalmol* 2002;134:891–896.
- [28] Reed WP, Epstein WL, Boder E Sedgwick RP 1966 cutaneous manifestations of ataxia telangiectasia. *JAMA* ; 195 p 776-753.
- [29] A. Duval, F Beer granulomes cutanés idiopathiques au cours d'une ataxie télangiectasies. *Annales de dermatologie et de vénérologie*. 2007 ; 134 ; P 617.
- [30] IMMUNODEFICIENCY AND INFECTIONS IN ATAXIA-TELANGIECTASIA ANNA NOWAK-WEGRZYN, MD, THOMAS O. CRAWFORD, MD, JERRY A.WINKELSTEIN, MD, KATHRYN A. CARSON, ScM, AND HOWARD M. LEDERMAN, MD, PHD *J Pediatr* 2004;144:505-11

- [31] Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia Martin F. Lavin, Nuri Gueven, Stephen Bottle, and Richard A. Gatti *British Medical Bulletin* 2007; 81 and 82: 129–147
- [32] Pohl KR, Farley JD, Jan JE, Junker AK. Ataxia-telangiectasia in a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Pediatr* 1992;121:405-7.
- [33] Tsukahara M, et al. Ataxia telangiectasia with generalized skin pigmentation and early death. *Eur J Pediatr* 1986;145:121-4.
- [34] Ben Zvi A, Soffer D, Yatziv S. Disseminated Herpes simplex virus infection in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:667-70.
- [35] Travani F, Zimmerman RA, Berry GT Sullivan K, Gatti R, Bingman T: ataxia telangiectasia, the pattern of cerebellar atrophy on the MRI *Neuroradiology* 2003; 45: P 315-319
- [36] *Wei-Ching Lin* Child With Ataxia Telangiectasia Developing Acute Myeloid Leukemia *Journal of Clinical Oncology*, Vol 28, No 14 (May 10), 2010: pp e213-e214
- [37] P Quartier, deficit en IgA; *archives de pédiatrie*, 2001; 8: 229-233
- [38] Peterson, R. D. A., Funkhouser, J. D. Ataxia-telangiectasia: an important clue. (Editorial) *New Eng. J. Med.* 1990 322: 124-125,.

- [39] Waldmann, T. A., McIntire, K. R. Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. 1972 *Lancet* 300: 1112-1115, Note: Originally Volume II
- [40] Llerena, J., Jr., Murer-Orlando, M., McGuire, M., Zahed, L., Sheridan, R. J., Berry, A. C., Bobrow, M. Spontaneous and induced chromosome breakage in chorionic villus samples: a cytogenetic approach to first trimester prenatal diagnosis of ataxia telangiectasia syndrome. *J. Med. Genet.* 26: 174-178, 1989.
- [41] Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, rôle du gène ATM dans la prédisposition génétique aux cancers. *Bulletin du cancer* vol 87, 2000, p :29-34
- [42] C. Cunningham-Rundles Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients *Clinical and Experimental Immunology*, 164 (Suppl. 2), 6–11

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جا علا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

متلازمة الرشح وتوسع الشعيرات

تجربة مطلة الأمراض الدموية والسرطانية للأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: فاطمة الزهراء آيت الفاضل

المزودة في: 19 ماي 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الرشح - توسع الشعيرات - سرطانات - المناعة الذاتية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محمد خطاب أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيدة: أمينة كيلى أستاذة في طب الأطفال
أعضاء	السيد: أحمد عزيز بوصفيحة أستاذ في طب الأطفال
	السيد: محمد الخراساني أستاذ في طب الأطفال
	السيدة: ليلى حسيين أستاذة في طب الأطفال