

ATAXIE DE FRIEDREICH

Brochure d'information sur l'ATAXIE DE FRIEDREICH pour les adolescents de 13 à 17 ans

Ce document a été rédigé à l'origine par Helen Kearney, une adolescente irlandaise atteinte de l'ataxie de Friedreich. Elle a étudié les sciences à l'école pendant 3 ans.

Adopté par le Dr Mary Kearney, European Patient Advocate, en 2022, pour être utilisé par l'ERN-RND.

Introduction

L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie débilitante, dégénérative, neuro-musculaire, génétique, rare et qui raccourcit la durée de vie. L'apparition des symptômes peut varier de l'enfance à l'âge adulte. Ils comprennent initialement une maladresse dans les mouvements, une faiblesse et une perte musculaire qui provoquent une instabilité dans la position debout et la marche qui peut être confondue avec l'ivresse. La maladie a été décrite pour la première fois en 1863 par un neurologue et pathologiste allemand, Nicholas Friedreich.

Le mot ataxie vient du grec "ataxis" qui signifie "sans ordre" ou "sans coordination". La maladie commence généralement par la maladresse de la personne, les objets lui tombent des mains, la personne affectée aime marcher le long d'un mur. L'ataxie peut affecter les doigts et les mains, les bras et les jambes, le corps, la parole, la déglutition ou les mouvements oculaires. Il existe de nombreux types d'ataxie (voir la fiche patient ERN sur l'ataxie).

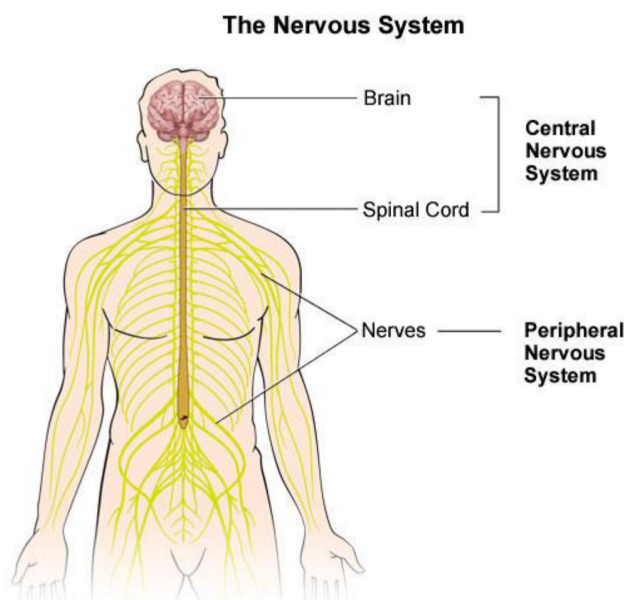


Figure 1: Détails du système nerveux Avec l'aimable autorisation de UC San Diego Health

L'AF est causée par la détérioration de :

- une partie particulière du cerveau : le cervelet,
- la moelle épinière et
- nerfs (appelés nerfs périphériques) dans le corps.

Bien que la maladie soit liée au cerveau, elle n'affecte pas l'intelligence. L'AF est une maladie progressive qui s'aggrave lentement au point que les patients doivent se déplacer en fauteuil roulant. Il n'existe pas encore de remède, mais la recherche se poursuit. Le test génétique de l'AF

a été découvert en 1996. L'ataxie de Friedreich (AF) est héritée des deux parents et est connue comme une ataxie récessive.

Qu'est-ce qu'une ataxie récessive ?

Dans le cas d'une ataxie récessive, la maladie est transmise par les deux parents qui ont reçu le gène défectueux. Les parents eux-mêmes présentent rarement des symptômes, mais chacun est porteur d'un gène récessif.

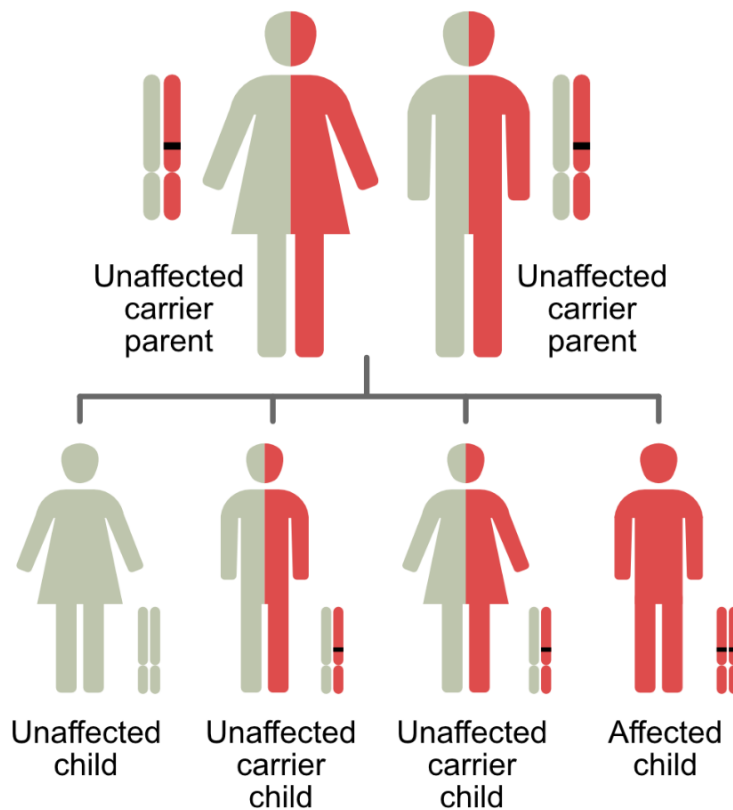


Figure 2: Mode de transmission d'une ataxie récessive ; avec l'aimable autorisation du Réseau européen de recherche, groupe Maladies neurologiques rares.

Un gène récessif peut être transmis de génération en génération et la famille ne sait pas qu'elle a le gène défectueux jusqu'à ce que des personnes ayant le même gène anormal aient des enfants ensemble.

Les enfants de parents porteurs des gènes récessifs de l'ataxie ont les probabilités génétiques suivantes pour chaque enfant qu'ils pourraient avoir :

- 1) une probabilité de 25 % de ne pas avoir la maladie,
- 2) une chance sur deux d'être porteur sans présenter de symptômes et
- 3) un risque de 25 % d'être atteint de la maladie.

Symptômes

L'ataxie de Friedreich peut se manifester de différentes manières. La manifestation la plus courante est la maladresse dans l'accomplissement de petites tâches, comme porter des boissons, tomber en montant un escalier, trébucher dans l'obscurité, etc. Occasionnellement, la courbure de la colonne vertébrale (scoliose) ou des difficultés cardiaques peuvent constituer un signe distinctif. Les symptômes apparaissent généralement entre 5 et 15 ans, mais la maladie peut se manifester à un âge plus jeune ou plus avancé.

Parmi les autres symptômes précoces, citons la faiblesse des jambes, l'instabilité en position debout, les difficultés à marcher. En règle générale, les personnes atteintes d'AF étendent trop ou trop peu leurs jambes lorsqu'elles marchent, et leurs pieds peuvent être plus hauts que nécessaire lorsqu'elles marchent et s'appuyer trop fort sur le sol.

En général, l'AF se traduit par l'utilisation d'un fauteuil roulant dans les 8 à 10 ans qui suivent le diagnostic. Toutefois, grâce à l'utilisation croissante de différentes aides à la marche, il est possible de ne pas avoir besoin d'un fauteuil roulant pendant une période plus longue.

L'AF est une maladie à évolution lente, sans rémission. Les scientifiques décrivent la progression en deux stades : le stade ambulateur, où la personne est capable de marcher, et le stade non ambulateur, où le patient est incapable de marcher.



Figure 3: Marcheur postérieur

Le stade ambulateur se caractérise par une diminution ou une absence de réflexes musculaires, ainsi que par une démarche instable lors des déplacements. Les patients ont généralement un talon surélevé et des orteils fléchis, ce qui produit une déformation du pied connue sous le nom de pied de Friedreich. Les bras et les jambes peuvent être dépourvus de sensations tactiles.

Au stade non ambulateur, les patients ont tellement de difficultés à marcher qu'ils doivent utiliser un fauteuil roulant ou une autre aide orthopédique. Cela se produit normalement au cours de la deuxième ou de la troisième décennie de la vie. Les mains et les bras sont affectés, ce qui rend l'écriture et d'autres tâches difficiles. La voix de la personne est altérée, avec des irrégularités dans la hauteur et le volume, et d'autres changements dans la qualité de la voix, tels que le contrôle des muscles de la parole. Il peut devenir de plus en plus difficile de s'asseoir en position verticale.

Diagnostic

Lorsqu'un patient présente des symptômes ressemblant à ceux de l'ataxie, il est important qu'il soit examiné par un neurologue. En général, l'évaluation porte sur les points suivants

1. Examen médical
2. Analyse de sang
3. Radiographie pour rechercher des anomalies dans le cerveau et la moelle épinière.

Radiographies pouvant être incluses :

a) Tomodensitométrie cérébrale (technique sophistiquée de radiographie du cerveau et/ou de la moelle épinière),

b) IRM cérébrale (imagerie par résonance magnétique des tissus corporels, y compris le cerveau et/ou la moelle épinière)

Dans l'ataxie de Friedreich, l'IRM révèle des changements mineurs dans le cervelet. La principale conséquence de l'ataxie dans l'AF est l'atrophie de la moelle épinière.



Figure 4: Scanner IRM

Conditions associées à l'AF

Plusieurs conditions sont associées à l'AF. Certaines personnes n'en ont aucune et d'autres en ont plusieurs. Ces affections sont les suivantes

- Troubles cardiaques - de nombreux troubles cardiaques sont associés à l'ataxie de Friedreich. Des anomalies du rythme cardiaque et une diminution de la force du muscle cardiaque ont été observées chez un grand nombre de patients atteints d'ataxie de Friedreich ; les palpitations et la dyspnée (essoufflement) sont les symptômes les plus courants.
- La scoliose est une courbure de la colonne vertébrale. Elle se développe au début de la vie. Si elle est grave, elle peut entraîner des problèmes respiratoires.
- Anomalie du pied - pes cavus, c'est-à-dire lorsque la voûte plantaire est prononcée
- Diabète - Taux de sucre anormalement élevé dans le sang et dans l'urine

En 2014, des lignes directrices ont été publiées sur la prise en charge de l'ataxie de Friedreich. Elles sont disponibles sur les sites www.ern-end.eu et www.curefa.org. Ces lignes directrices sont actuellement mises à jour et une nouvelle version devrait être publiée dans les prochains mois (mai 2022).

La science derrière le gène FA anormal

Nous commençons tous notre vie sous la forme d'une cellule. Elle contient 46 chromosomes, souvent appelés 23 paires. Chaque parent nous transmet 23 chromosomes. Au cours de la croissance, les cellules de notre corps se divisent pour en créer de nouvelles. Ce qui n'est au départ qu'une seule cellule se transforme en milliards de cellules. Les chromosomes sont situés dans le noyau de chaque cellule du corps.

Les gènes sont situés dans les chromosomes.

Ces chromosomes sont présents au début de la vie d'une personne. Les chromosomes sont des structures filiformes situées dans le noyau des cellules animales et végétales. Le gène défectueux se trouve donc dans chaque cellule du corps.

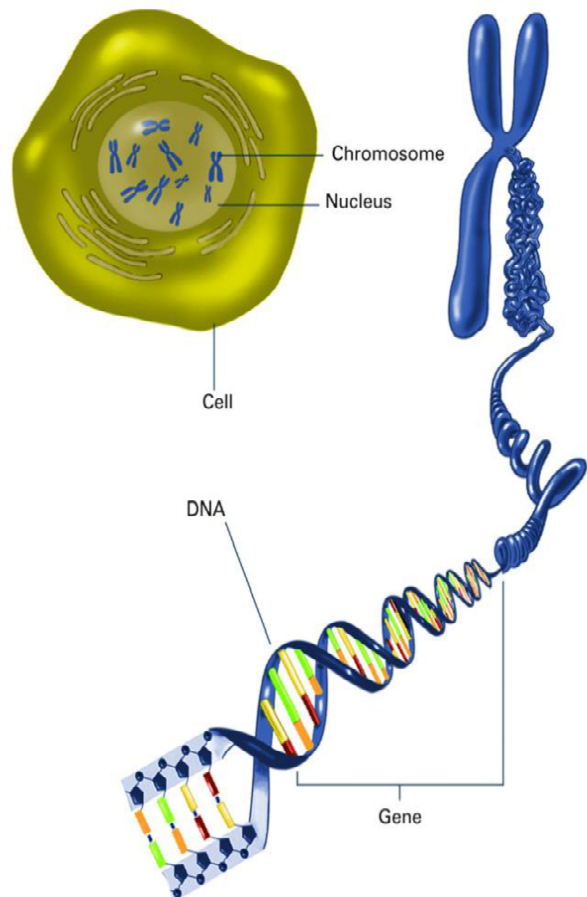
Il y a environ 4000 gènes sur chaque chromosome. Au total, nous avons environ 100 000 gènes. Nous avons tous jusqu'à 20 gènes défectueux dans notre corps.

La plupart du temps, nous ignorons l'existence des gènes défectueux. Une personne atteinte de l'AF possède un gène défectueux sur chacun de ses 9e chromosomes, ce qui entraîne le développement de l'ataxie de Friedreich.

Les gènes sont constitués d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui rend chaque personne unique (par exemple, l'ADN dicte la couleur de nos yeux, de nos cheveux, etc.)

Plusieurs sections d'ADN forment un gène. L'ataxie de Friedreich (et d'autres ataxies héréditaires) est causée par un défaut dans l'ADN.

Les gènes sont trop petits pour être vus, même avec le microscope le plus puissant. Aussi minuscules soient-ils, les gènes jouent un rôle important.



Source: National Institute of General Medical Sciences (CC BY-NC-SA3.0)

Figure 5: Noyau cellulaire montrant l'emplacement des chromosomes et les détails d'un gène

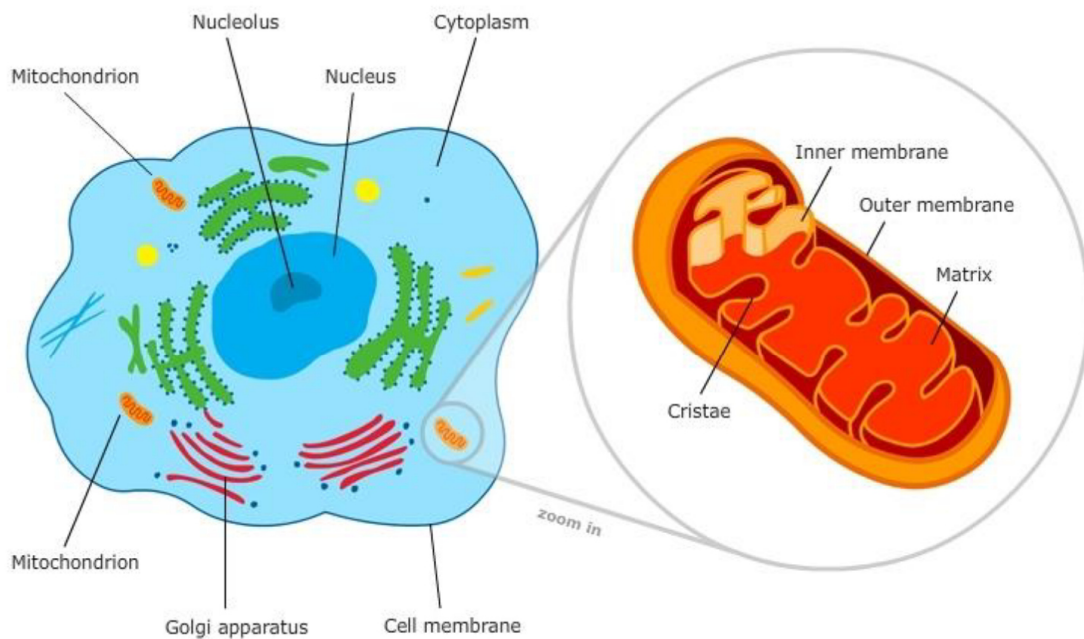
Détail scientifique de l'anomalie de l'ADN dans l'ataxie de Friedreich :

Les 46 chromosomes (23 paires) sont des chaînes d'ADN étroitement enroulées contenant des millions de substances chimiques appelées bases. Ces bases sont l'adénine, la thymine, la cytosine et la guanine, abrégées en A, T, C et G. Certaines bases sont toujours appariées entre elles, par exemple "A avec T ; C avec G". Les paires de bases, par séries de trois, s'associent pour former des messages codés. Ces messages codés sont comme des "recettes" pour la fabrication des acides aminés. Les paires de bases indiquent à l'organisme comment assembler différentes protéines. Les protéines constituent les cellules, les tissus et les enzymes spécialisées dont notre corps a besoin pour fonctionner normalement.

Le code qui est modifié dans l'AF est appelé GAA. Il est normalement répété 7 à 22 fois chez une personne normale, mais chez une personne atteinte d'AF, il peut être répété 300 à 1000 fois. En raison de l'expansion de ce gène, la protéine frataxine est considérablement réduite.

Le rôle de la frataxine dans l'AF

La frataxine agit dans les mitochondries des cellules. Les mitochondries sont l'un des éléments minuscules, mais très importants, du cytoplasme des cellules. Les mitochondries peuvent avoir la forme d'un bâtonnet, d'une sphère, d'une branche ou d'un anneau. Elles contiennent des gènes et des ribosomes. Les ribosomes sont principalement impliqués dans la fabrication des protéines.



© 2007-2011 The University of Waikato | www.sciencelearn.org.nz

Figure 6: Image de la cellule montrant les mitochondries et détail des mitochondries

Les mitochondries sont les centrales énergétiques des cellules. On a découvert que le manque de frataxine dans les mitochondries entraînait une accumulation toxique de fer. Lorsque ce fer toxique réagit avec l'oxygène, il produit des radicaux libres. Les radicaux libres détruisent les cellules. Dans l'ataxie de Friedreich, ces radicaux libres sont produits et endommagent le système nerveux. Une fois que les radicaux libres ont détruit les cellules nerveuses, celles-ci ne peuvent plus être remplacées.

Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement éprouvé pour l'AF. Cependant, un nombre important de recherches et d'essais cliniques sont en cours pour tenter de trouver un remède à l'AF (voir la section suivante). Vous trouverez ci-dessous une liste de choses importantes à faire lorsque vous êtes atteint d'AF.

Rester actif

Il est recommandé de rester aussi actif que possible, en particulier aux premiers stades du diagnostic, afin de ralentir la progression de l'AF. Ils pensent que le fait de rester actif permet aux muscles de fonctionner plus longtemps. En particulier, la natation et l'équitation sont des activités particulièrement bénéfiques, car les actions répétées qu'elles impliquent stimulent le système nerveux et préviennent la perte de force, dans l'espoir que l'individu puisse préserver sa capacité à marcher.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, il est plus difficile de continuer à faire de l'exercice, mais il est très important de rester aussi actif que possible. Bien qu'il soit recommandé de suivre des séances de kinésithérapie, aucun pays ne dispose des ressources nécessaires pour financer des séances hebdomadaires de kinésithérapie pour les personnes atteintes de l'AF. L'exercice doit être intégré dans le mode de vie de la personne atteinte d'AF.

L'accent est mis sur le maintien de la mobilité du tendon d'Achille afin que la personne puisse bouger sa cheville "de haut en bas". La capacité à bouger la cheville est importante car elle joue un rôle important pour aider la personne atteinte d'AF à se transférer de sa chaise, aux toilettes, au lit, etc.

Manger sainement

Il est important d'adopter un régime alimentaire sain et pauvre en "sucres rapides" pour tenter de maintenir un niveau d'énergie élevé et prévenir le diabète sucré.

Organiser un examen régulier de l'AF et des conditions associées

De nombreuses affections associées peuvent être traitées, car il existe des remèdes. Les problèmes de dos et de pieds peuvent être traités par des injections ou une intervention chirurgicale. Les problèmes cardiaques peuvent être examinés par votre médecin.

Prenez soin de votre santé mentale

Un diagnostic d'AF change la vie d'une personne et de sa famille. Il affecte forcément l'humeur de la personne et sa capacité à faire face aux défis considérables que pose l'AF. Les problèmes de santé mentale peuvent affecter le bien-être physique, émotionnel et social. Stratégies susceptibles d'aider une personne atteinte d'ataxie de Friedreich ayant des problèmes de santé mentale :

- a) Les médicaments sont souvent efficaces pour traiter la dépression, l'anxiété, le bénéfice pour l'individu serait important, cela peut donc valoir la peine d'essayer. Il convient d'envisager des moyens de limiter les effets secondaires indésirables (tels que les vertiges ou la détérioration de l'équilibre), qui auraient probablement un impact plus important sur les personnes atteintes d'ataxie de Friedreich que sur d'autres personnes.
- b) Contrairement aux médicaments, le conseil n'a pas d'effets indésirables Si le conseil est efficace, le bénéfice sera important.
- c) Changements dans le mode de vie : restez actif, gardez le contact avec vos amis, envisagez d'adhérer à une association de patients atteints d'ataxie de Friedreich (Internet ou autre). Essayez de faire tout ce que vous pouvez pour vous-même. Envisagez d'aller à l'université, de travailler à temps partiel, d'apprendre à conduire.

Encouragez les membres de votre famille élargie à se faire dépister pour le gène de l'AF ou à demander un conseil génétique.

Si une personne est atteinte d'une ataxie génétique, il est utile que les patients et leur famille bénéficient d'un conseil génétique. Les frères et sœurs des personnes atteintes d'AF s'inquiètent d'être atteints d'AF. Il est important que les frères et sœurs aient quelqu'un à qui parler en toute confidentialité. Comme il n'existe pas encore de traitement pour l'AF, il n'y a pas d'urgence particulière à effectuer le test génétique pour savoir si les frères ou les sœurs sont atteints de l'AF.

Risque de portage et risque de descendance affectée pour les personnes atteintes de FRDA et leurs parents

Lien avec une personne atteinte d'ataxie de Friedreich (AF)	Risque d'être porteur	le risque d'avoir un enfant atteint
Les parents	1 en 1	1 sur 4
Fraternité	1 sur 2	1 sur 680
Tante/oncle	1 sur 2	1 sur 680
Cousin germain d'une personne atteinte d'AF	1 sur 4	1 en 1360
Cousin(e) germain(e) issu(e) de germains	1 sur 8	1 sur 2720
Cousin germain	1 sur 16	1 sur 5440

Tableau 1: Risque de développer une AF

Le tableau 1 permet de répondre aux questions que les familles peuvent se poser sur les risques que d'autres membres de la famille soient atteints de l'AF. Le test de porteur doit d'abord être effectué sur le parent le plus proche, car un résultat négatif signifie qu'il n'est peut-être pas nécessaire d'effectuer des tests génétiques sur des parents plus éloignés.

Recherche

L'AF étant une maladie à évolution lente, il est difficile de juger de la réactivité à un médicament en quelques semaines. Par conséquent, ces essais pourraient même durer plus de deux ans. La conception de l'essai est très difficile. La plupart des scientifiques s'accordent à dire que les essais cliniques doivent être réalisés en "double aveugle". Un essai en double aveugle signifie que les patients reçoivent des pilules qui se ressemblent mais qui sont en fait dosées différemment. Certaines de ces pilules ne contiennent en fait pas du tout le médicament actif testé.

Au niveau international, plusieurs organisations, laboratoires, universités et hôpitaux sont impliqués dans la recherche sur l'AF (voir figure 7 - Filière FARA). En fait, il est difficile de se tenir au courant de tous les développements. Le site web de l'organisation américaine de patients Friedreich's Ataxia research Alliance (connue sous le nom de FARA) fournit des informations actualisées sur les essais cliniques internationaux sur l'AF. Sur son site, il existe un pipeline de recherche qui montre tous les différents essais en cours à l'heure actuelle : www.curefa.org

En août 2022, le médicament omaveloxolone (OMAV) a donné de bons résultats dans la FA. Ces médicaments ont été initialement mis à disposition en octobre 2020, au début de la pandémie de COVID. L'Oma n'a toujours pas été approuvé aux États-Unis (août 2022) par la Food and Drugs Administration (FDA). L'Europe croit savoir que les discussions avec l'Agence européenne des

médicaments (EMA) en vue d'obtenir une autorisation en Europe en sont à un stade précoce, mais il pourrait être nécessaire de réaliser un essai randomisé en double aveugle, qui pourrait inclure des enfants, avant que l'EMA ou la FDA n'envisage d'examiner l'Omav en tant que traitement de l'AF.

Références

www.ern-rnd.eu

www.curefa.org