

La maladie de Refsum

Déficit en phytanoyl-CoA dioxygénase

Hérédoopathie ataxique polynévritique

Neuropathie sensitivo-motrice héréditaire type 4

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Refsum. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : seul votre médecin peut vous donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que la maladie de Refsum ?

La maladie de Refsum est une maladie génétique rare. Elle se manifeste, en général à partir de la préadolescence ou de l'adolescence, par une baisse progressive de la vision, des difficultés pour effectuer et coordonner les mouvements, et une perte de l'audition.

Elle est due à l'accumulation anormale d'une substance, l'acide phytanique, dans une partie du système nerveux appelée substance blanche ; à ce titre, elle fait partie d'un groupe de maladies appelées « leucodystrophies ». Un régime alimentaire pauvre en acide phytanique peut permettre, chez certaines personnes atteintes, de réduire la progression des manifestations.

C'est le neurologue norvégien S. Refsum qui a le premier décrit la maladie.

La maladie de Refsum est différente de la maladie de Refsum infantile qui est beaucoup plus sévère et se manifeste dès la naissance (*voir « Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ? »*).

● Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La maladie de Refsum est très rare. Sa prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) est d'environ une personne sur un million en Europe. Le nombre de personnes atteintes en France est difficile à déterminer car le diagnostic de la maladie n'est pas souvent fait mais il est probablement de 60.

● Qui peut-en être atteint? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie touche autant les personnes des deux sexes. Elle est présente partout dans le monde mais a surtout été décrite dans les pays scandinaves, en Belgique, en France, et au Royaume-Uni.

● À quoi est-elle due ?

La maladie de Refsum est d'origine **génétique**. Elle est due à l'altération (mutation) d'un gène. Les gènes sont des fragments d'ADN, la substance qui constitue les

chromosomes et qui contient notre patrimoine génétique. Un gène équivaut à un « code » qui donne les instructions pour produire une protéine. Les protéines ont des fonctions très variées : elles contribuent au fonctionnement normal des cellules, et plus globalement, de l'organisme.

Les deux gènes qui peuvent être en cause dans la maladie de Refsum sont :

- dans 9 cas sur 10, le gène **PHYH** (situé sur le chromosome 10), qui contient les informations pour fabriquer une protéine appelée phytanoyl-CoA hydroxylase ou PhyH ;

- dans 1 cas sur 10, le gène **PEX7** (situé sur le chromosome 6), qui permet la fabrication d'une protéine appelée péroxine 7 permettant l'importation de l'enzyme phytanoyl-CoA hydroxylase dans les péroxysomes (petites structures contenues dans la cellule, permettant soit de fabriquer soit d'éliminer certaines substances) où cette enzyme dégrade l'acide phytanique.

Ces deux protéines sont indispensables aux cellules pour dégrader l'acide phytanique, une substance dont l'accumulation dans les cellules peut être toxique (voir « Comment expliquer les manifestations de la maladie ? »).

● Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations de la maladie de Refsum sont nombreuses et leur gravité varie d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Certaines, comme l'atteinte de la vision, concernent tous les malades alors que d'autres sont plus rares. Ainsi, toutes les personnes atteintes n'ont pas nécessairement l'ensemble des manifestations décrites ci-dessous.

La maladie peut commencer à se manifester à n'importe quel âge mais, en général, c'est vers l'adolescence que la vue commence à baisser, les difficultés à effectuer des mouvements (atteintes motrices) apparaissant plus tard.

1. Troubles de la vision

L'altération de la vision est due à une atteinte de la rétine (la membrane qui tapisse l'intérieur de l'œil et qui contient les cellules visuelles) appelée **rétinite pigmentaire**.

Il s'agit d'abord de difficultés progressives pour voir la nuit ou dès que la lumière est un peu faible (héméralopie), ce qui peut passer inaperçu au début. Puis, peu à peu, le champ visuel se rétrécit sur les côtés (perte de la vision périphérique) donnant l'impression de regarder dans un tube de plus en plus étroit : on parle de vision « en tunnel » (*figure 1*). La personne est de plus en plus gênée dans certaines activités : la lecture devient difficile, sa démarche devient hésitante et maladroite, elle a du mal à reconnaître les visages, la conduite est impossible...



Figure 1 : Diminution du champ visuel au cours de la maladie de Refsum

A : vision normale. B et C : vision d'une personne atteinte de la maladie de Refsum. Le champ visuel se rétrécit progressivement (B) jusqu'à aboutir à une « vision en tunnel » (C) quand la maladie est avancée.

La réduction du champ visuel peut aboutir à un handicap important (malvoyance), voire à une cécité avant l'âge de 40 ans. Chez certaines personnes, la rétinite pigmentaire s'associe à une autre maladie de l'œil : la **cataracte**. Celle-ci correspond à une opacification de la lentille de l'œil (cristallin) et se manifeste par une impression de voile ou de flou visuel.

2.Troubles du système nerveux (neurologiques)

Au cours du temps, la maladie atteint progressivement les nerfs des membres (**polyneuropathie périphérique**) qui véhiculent l'information entre le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et les muscles, la peau et d'autres organes.

Souvent, la personne commence par ressentir des fourmillements, des sensations de décharge électrique ou des douleurs, surtout au niveau des mains ou des pieds. Ces sensations douloureuses peuvent devenir chroniques et être très handicapantes. Peu à peu, les muscles s'affaiblissent parce qu'ils ne reçoivent plus de commande des nerfs périphériques ; il devient difficile de monter des escaliers puis de marcher, mais aussi de lever les bras, pour se coiffer par exemple. Après plusieurs années d'évolution de la maladie, le volume des muscles diminue aussi (amyotrophie). Se déplacer peut devenir impossible.

Certaines personnes ont aussi des troubles de l'équilibre et de la coordination (**ataxie**) dus à une atteinte du cervelet. La démarche peut être titubante et les mouvements des bras et des mains mal coordonnés. Il devient alors difficile de réaliser certaines tâches de la vie quotidienne.

3.Troubles de l'audition

Lorsqu'ils sont présents, les troubles de l'audition débutent en général à l'adolescence. Les enfants réagissent moins aux bruits et semblent mal comprendre ce qu'on leur dit. Souvent une oreille est plus atteinte que l'autre, au moins au début. La surdité est d'abord modérée, mais s'aggrave souvent pour devenir sévère après 40 ans. Suivre une conversation devient alors pratiquement impossible.

Les conséquences de la surdité dépendent de l'âge auquel elle est apparue, de sa gravité mais aussi de la façon dont elle est prise en charge (*voir « Quelles sont les aides mises en œuvre pour limiter et prévenir le handicap ? »*).

4.Atteintes des os

Chez une personne sur trois, la dernière phalange des doigts et des orteils est plus courte que la normale et le quatrième orteil est très petit. Les extrémités des os qui forment les articulations du coude et du genou peuvent aussi être malformées (dysplasie épiphysaire). Ces anomalies n'ont cependant aucune conséquence dans la vie des patients.

5.Troubles de l'odorat

Environ 95 % des personnes atteintes de maladie de Refsum ont du mal à sentir ou identifier les odeurs (déficit olfactif). Le déficit peut être complet, la personne ne sentant alors aucune odeur (anosmie), ou si discret qu'il n'entraîne pas de gêne et que seuls des examens spécialisés permettent de le détecter. (*voir « En quoi consistent les examens complémentaires ? À quoi vont-ils servir ? »*).

6.Autres manifestations

Atteintes du cœur

Le cœur peut battre de façon irrégulière, trop lentement (bradycardie) ou trop rapidement (tachycardie), entraînant des palpitations et une fatigue, surtout lors des

efforts. Plus rarement, le muscle du cœur est atteint (cardiomyopathie), ce qui se traduit par une fatigue importante notamment lors des efforts, des étourdissements ou des pertes de connaissance brutales (syncopes). Une mort subite est possible si cette atteinte cardiaque n'est pas traitée, c'est pourquoi les médecins la recherchent systématiquement, même si la personne n'en a aucun signe évident. Même si cela est rare, la cardiomyopathie de la maladie de Refsum adulte peut être une cause de décès.

Atteinte de la peau

Elle est occasionnelle et apparaît soit avant soit après les autres manifestations. La peau peut devenir très sèche et rugueuse, et, parfois, squameuse (ichtyose). L'atteinte de la peau peut être généralisée ou localisée aux membres ou aux paumes des mains et aux plantes des pieds. Le froid accentue la sécheresse de la peau alors que l'humidité et la chaleur la diminuent.

Atteinte des reins

Elle est rare et peut apparaître à tout âge. Dans les premiers stades, il est fréquent qu'il n'y ait aucune manifestation, mais les analyses d'urine révèlent un excès de protéines (protéinurie). Ensuite, d'autres manifestations peuvent apparaître, comme une production trop importante d'urine (polyurie), une déshydratation, une faiblesse musculaire, etc. Parfois, l'atteinte rénale évolue jusqu'à ce que le rein n'exerce plus correctement sa fonction de filtre des déchets de l'organisme (insuffisance rénale chronique). Les conséquences sont nombreuses : fatigue physique (asthénie), perte de l'appétit (anorexie), anémie...

● Quelle est son évolution ?

L'atteinte de la vision est progressive. Elle débute en général à l'adolescence ou à la préadolescence, vers 10-15 ans, et conduit à la malvoyance à l'âge adulte.

Les troubles de la vision, de l'audition et de l'odorat évoluent progressivement, mais la vitesse de progression est très variable selon les personnes. Les troubles neurologiques, eux, peuvent s'aggraver soudainement (poussée évolutive), notamment à la suite d'une perte rapide de poids (*voir « Existe-t-il un traitement pour cette maladie ? »*).

Le handicap lié à la maladie apparaît aussi progressivement ; en s'intensifiant avec le temps, il peut conduire à une réduction d'autonomie. Toutefois, plus la prise en charge de la maladie est précoce, meilleure est l'évolution. De même, il existe des aides pour limiter le retentissement des handicaps dans la vie quotidienne (*voir « Quelles sont les aides mises en œuvre pour limiter et prévenir le handicap ? » et « Vivre avec »*).

L'atteinte cardiaque peut être à l'origine de décès prématurés.

● Quels handicaps découlent des manifestations de la maladie ?

Chez une personne atteinte de la maladie de Refsum, plusieurs déficiences peuvent s'associer (malvoyance, troubles de la motricité, déficit auditif) et être à l'origine d'un handicap qui touche à la fois la communication, la locomotion et l'autonomie dans la vie quotidienne. En France, cette situation, est définie comme une situation de handicap rare, qui nécessite une prise en charge particulière (*voir « Quelles sont les aides mises en œuvre pour limiter et prévenir le handicap ? »*).

Les troubles visuels et auditifs, apparaissant en général à l'adolescence, n'impactent pas les acquisitions scolaires de l'enfance. Cependant, au-delà de l'âge scolaire, les personnes sont gênées pour communiquer et pour acquérir de nouvelles compétences. Comme le déficit visuel, les difficultés motrices vont aussi s'aggraver avec le temps : attraper et manipuler des objets peut s'avérer difficile, de même que marcher ou monter un escalier et, de manière générale, se déplacer.

Pour les personnes atteintes d'anosmie, le fait de ne pas pouvoir sentir les odeurs constitue un handicap supplémentaire. Elles ont plus de risque d'accidents domestiques (la personne ne va pas sentir une fuite de gaz ou une odeur de brûlé...) ou d'intoxication alimentaire car l'anosmie diminue la sensibilité au goût ; de plus, le rôle des odeurs dans les souvenirs et dans l'attirance est perdu et la libido peut en être affectée.

● Comment expliquer les manifestations ?

La maladie de Refsum est due à l'accumulation anormale d'une substance, l'**acide phytanique**, dans les cellules.

L'acide phytanique est un type de lipide fabriqué par certains animaux après qu'ils ont digéré des végétaux verts. Cette substance est donc exclusivement apportée par l'alimentation, notamment certaines viandes (bœuf, mouton, oie, gibiers...), certains poissons et fruits de mer, les graisses animales, les produits laitiers... Normalement, il est transformé à l'intérieur des cellules de l'organisme, dans des structures particulières appelées **péroxyosomes**. Ces petits « sacs » pleins d'enzymes fonctionnent comme des usines qui éliminent ou recyclent de multiples substances contenues dans la cellule.

Dans la maladie de Refsum, la protéine PhyH est absente ou ne fonctionne pas correctement. Or, la PhyH est une enzyme nécessaire à la dégradation de l'acide phytanique par les péroxyosomes ; la péroxine 7 est quant à elle indispensable pour que la PhyH entre dans les péroxyosomes et soit activée. Ainsi, chez les personnes atteintes, l'acide phytanique n'est plus transformé, il s'accumule alors dans les cellules, notamment les cellules graisseuses (adipocytes), et sa quantité augmente aussi dans le sang. Cette surcharge est particulièrement toxique pour les cellules nerveuses et pour celles de la rétine ou de l'oreille interne, impliquées dans l'audition et l'équilibre. Elle explique l'installation progressive et évolutive de la rétinite pigmentaire, des troubles neurologiques et de la surdité (surdité de perception).

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Refsum ?

Le diagnostic peut être suspecté lors de l'apparition des manifestations, comme l'atteinte de la vision, les signes de polyneuropathie ou l'anosmie. Sa confirmation repose sur des analyses réalisées dans des laboratoires spécialisés : examens biologiques, enzymatiques et, parfois, génétiques.

Examens biologiques et enzymatiques

Ils consistent d'abord à mesurer la concentration en acide phytanique dans un prélèvement de sang (**dosage de l'acide phytanique**). Si la concentration est trop élevée, d'autres examens doivent être effectués car d'autres maladies sont

également caractérisées par une accumulation d'acide phytanique, mais à un taux plus bas que celui présent dans la maladie de Refsum adulte.

Cependant, seul un **examen enzymatique** permet de confirmer le déficit de l'activité de la PhyH. Cet examen se fait à partir de cellules de la peau. Le prélèvement (biopsie de peau) est réalisé sous anesthésie locale, dans une zone discrète, et ne laisse qu'une infime cicatrice. Le médecin utilise en général un petit cylindre creux de 3 à 4 mm (punch) qui permet de prélever une « carotte » de peau. Les fibroblastes de la peau sont mis en culture en laboratoire afin d'évaluer leur capacité à dégrader l'acide phytanique. Le résultat est obtenu en 4 à 6 semaines.

Examen génétique

L'examen génétique à la recherche des mutations en cause dans la maladie est souvent réalisé, mais il n'est pas indispensable pour confirmer le diagnostic. Il est cependant utile pour le conseil génétique et pour proposer le cas échéant un diagnostic prénatal. Il consiste à rechercher des mutations des gènes *PHYH* ou *PEX7* à partir d'un échantillon de sang d'où l'ADN est extrait. Ces examens seront discutés en consultation de conseil génétique au cours de laquelle leur seront également expliqués le mode de transmission de la maladie et les implications qui en résultent pour les autres membres de la famille.

● En quoi consistent les examens complémentaires ? À quoi vont-ils servir ?

Des examens complémentaires sont réalisés pour évaluer la sévérité des différentes atteintes, ce qui permet une prise en charge précoce et adaptée des déficiences.

Examens de la vision

Le médecin ophtalmologiste réalise un **fond d'œil**, qui lui permet de voir directement la rétine. Cet examen est indolore et peut se pratiquer à tout âge. Pour bien voir la rétine, le médecin dépose sur l'œil quelques gouttes d'une solution destinée à augmenter l'ouverture de la pupille (collyre mydriatique). L'examen révèle le plus souvent des petites taches en périphérie de la rétine (dépôts pigmentés), sauf s'il est réalisé très tôt au début de la maladie.

Un **électrorétinogramme** (ERG) peut alors être nécessaire. Il permet d'enregistrer la réponse électrique de la rétine en la stimulant avec de la lumière. Il se fait en deux étapes : une première dans l'obscurité et une deuxième à la lumière. L'enregistrement se fait grâce à des électrodes positionnées sous les paupières, comme de grosses lentilles oculaires. Cet examen peut paraître impressionnant, mais il est indolore.

La **périmétrie** permet de tester le champ visuel en demandant à la personne de réagir à des signaux lumineux envoyés en différents points de son champ de vision. Elle nécessite la coopération active de la personne testée.

L'ophtalmologiste évalue également l'acuité visuelle, pour détecter une éventuelle myopie (mauvaise vision de loin), une hypermétropie (mauvaise vision de près), un astigmatisme (vision déformée). Il recherche aussi la présence d'une cataracte (opacification du cristallin) associée à la rétinite pigmentaire.

Exploration de l'odorat (olfactométrie)

L'odorat est évalué par un interrogatoire détaillé et par des tests de dépistage : les tests d'olfactométrie. Ils sont en général subjectifs, basés sur l'évaluation de la perception d'odeurs d'intensité variable. On fait sentir à la personne examinée de

petites languettes de papier (comme dans les parfumeries), trempées dans un liquide à l'odeur de rose, de chocolat ou de banane...

Examen neurologique et évaluation musculaire

Lors d'une consultation, le médecin recherche l'existence de sensations anormales (douleurs, fourmillements, etc.), d'une faiblesse musculaire ou de difficultés à exécuter certains gestes complexes comme marcher ou attraper un objet. Les réflexes ostéo-tendineux sont aussi testés : le médecin percute avec un marteau à réflexe les tendons des genoux, des chevilles, des coudes, etc.

Un examen plus poussé, **l'étude de la vitesse de conduction des nerfs périphériques**, est nécessaire. Il consiste à enregistrer la vitesse de conduction des nerfs moteurs et sensitifs des membres supérieurs et inférieurs. Il dure de 20 à 45 minutes et n'est pas douloureux. Au cours de la maladie de Refsum, la faiblesse musculaire n'est pas liée à une atteinte des muscles eux-mêmes, mais à celle des nerfs qui les commandent.

Il est donc inutile de faire un électromyogramme (EMG) qui peut être douloureux. L'EMG ne fait que montrer que le dysfonctionnement du muscle est secondaire à l'atteinte du nerf périphérique.

Examen de l'audition

Le médecin spécialisé dans les troubles de l'audition (médecin ORL) dispose de nombreux tests pour mesurer la perte de l'audition ou trouver son origine.

Les **tests d'audiométrie** sont réalisés en premier. Des sons (audiométrie tonale) ou des mots (audiométrie vocale) de différentes fréquences et intensités sont envoyés dans un casque ou dans un vibreur placé derrière l'oreille de la personne testée. Celle-ci doit signaler lorsqu'elle perçoit un son ou comprend un mot. Ceci permet de savoir de quel type de surdité et à quel degré la personne est atteinte.

D'autres tests sont parfois réalisés tels que les potentiels évoqués auditifs (**PEA**). Les PEA sont enregistrés grâce à des électrodes placées sur la tête. Cet examen permet de suivre l'activité électrique du cerveau en réponse à un son.

Examen du cœur

Au cours de la maladie de Refsum, il est important de dépister une éventuelle atteinte du cœur, même si les personnes n'en ont aucune manifestation apparente. Ainsi, un **électrocardiogramme (ECG)** est réalisé pour rechercher des troubles du rythme. Il consiste à enregistrer l'activité électrique du cœur à l'aide d'électrodes posées sur les poignets, les chevilles et le thorax. Il est réalisé en quelques minutes, en position allongée (ECG standard) et/ou lors d'un effort sur un tapis roulant ou un vélo d'intérieur (épreuve d'effort).

Une échographie du cœur (**échocardiographie**) doit être également réalisée régulièrement. Elle permet de voir le fonctionnement du muscle cardiaque, qui est altéré en cas de cardiomyopathie.

Examens des os

Des radiographies classiques permettent de rechercher les anomalies des os.

● **Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?**

Au début souvent, seule l'atteinte de la vue prédomine, la **rétinite pigmentaire isolée** est alors évoquée. Ensuite, l'apparition d'autres manifestations, notamment une perte d'audition ou des troubles de la coordination des mouvements, peuvent

faire évoquer d'autres maladies comme le **syndrome d'Usher**, le **syndrome de Kearns-Sayre** ou le **syndrome d'Alström**.

La mise en évidence de l'anomalie biologique (taux élevé d'acide phytanique), enzymatique ou génétique à l'origine de la maladie de Refsum permet de faire la différence.

À l'inverse, d'autres maladies peuvent conduire à des taux élevés d'acide phytanique (**syndrome de Zellweger, maladie de Refsum infantile...**), mais leurs manifestations sont très différentes de celles de la maladie de Refsum (plus d'informations sur ces maladies sont disponibles sur le site www.orpha.net). En particulier, la maladie de Refsum infantile se caractérise par un début des manifestations dès la naissance, la présence d'un déficit intellectuel et une réduction de l'espérance de vie.

● **Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?**

Oui, lorsqu'un cas est connu dans la famille il est possible de dépister la maladie même chez des personnes qui n'en n'ont aucune manifestation (on parle de **test pré symptomatique**). L'intérêt du dépistage est de pouvoir repérer la maladie tôt, afin de permettre une prise en charge précoce, avant que les manifestations ne soient trop sévères. Il est donc recommandé de le faire, même chez les mineurs.

Le dépistage se fait grâce au dosage de l'acide phytanique dans le sang (*voir plus haut*).

Les aspects génétiques

● **Quels sont les risques de transmission de la maladie ?**

La maladie de Refsum est due à une anomalie héréditaire des gènes *PHYH* ou *PEX7*.

La transmission de la maladie se fait de façon autosomique récessive. Le terme « autosomique » signifie que les gènes en cause dans la maladie ne sont pas situés sur les chromosomes sexuels (les chromosomes X et Y) mais sur l'un des 22 autres chromosomes communs à l'homme et la femme, appelés « autosomes ». La maladie peut donc apparaître aussi bien chez un garçon que chez une fille. Chaque personne possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant de son père, l'autre de sa mère. Le terme « récessif » signifie que la maladie ne survient que si les deux exemplaires du gène sont altérés.

Transmission aux enfants

Ainsi, les parents d'un enfant atteint ne sont pas malades eux-mêmes, mais ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. À chaque grossesse, le risque d'avoir un enfant atteint de la maladie de Refsum est ainsi de 1 sur 4 (*voir figure 2*).

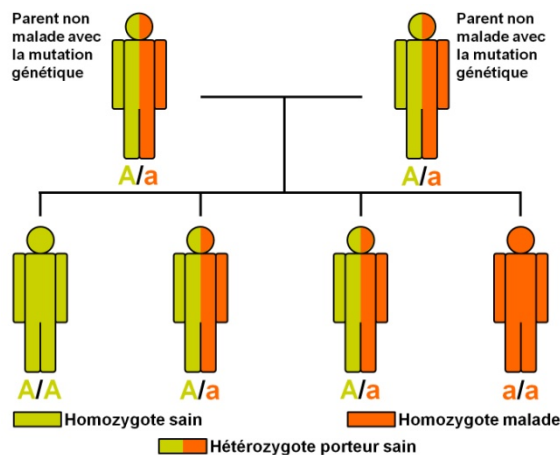


Figure 2 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades. L'enfant a/a a hérité des deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la maladie de Refsum. Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie. ©Orphanet

Une personne atteinte de la maladie transmet obligatoirement une copie anormale du gène responsable du syndrome à ses enfants. Mais ceux-ci ne sont atteints que s'ils reçoivent une autre copie anormale de leur autre parent, ce qui en pratique survient rarement, sauf en cas de mariage dans la même famille (mariage consanguin).

Transmission aux autres membres de la famille

Si un enfant est atteint de la maladie de Refsum, cela signifie que ses deux parents sont porteurs d'une copie anormale du gène. Le risque pour chacun des frères et sœurs du malade d'être également atteint de la maladie est de un sur quatre. Ce risque est déterminé par le dosage de l'acide phytanique dans le sang (voir « Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Refsum ? »).

Les frères et sœurs peuvent aussi ne pas être malades mais avoir un exemplaire du gène muté (hétérozygotes). Chacun d'entre eux pourrait donc demander à faire un test génétique, quand il/elle est adulte, pour savoir s'il a lui-même un risque de transmettre la maladie. Cette demande est discutée en consultation de génétique. Toutefois, le risque, dans un tel cas, de donner naissance à des enfants atteints est extrêmement faible car le risque que le conjoint ait également une mutation responsable de la maladie est presque nul s'il n'est pas apparenté (cette mutation est très rare dans la population). Il est donc rare en pratique courante de réaliser un test génétique dans ce cas.

Quelle que soit la situation, il est recommandé de rencontrer un médecin généticien connaissant cette maladie. Ce médecin va pouvoir expliquer aux parents le mode de transmission de la maladie et les risques encourus par les membres de la famille et les options qui s'offrent à eux.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si un couple a déjà eu un enfant atteint de la maladie de Refsum, ou si l'un des parents est atteint, il est possible de faire un diagnostic prénatal (DPN) qu'il convient de discuter, au préalable, en consultation de génétique dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie. Il consiste à réaliser un examen enzymatique ou génétique (si la mutation

est identifiée au préalable chez la personne atteinte) sur un prélèvement de cellules fait au niveau du futur placenta (choriocentèse) ou du liquide amniotique (amniocentèse) en début de grossesse et non directement sur le fœtus.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement. La ponction est réalisée sous échographie et aucun prélèvement n'est réalisé directement sur le fœtus. Le résultat est connu en une ou deux semaines.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement pour cette maladie ? Quels bénéfices en attendre ? Quels en sont les risques

Il n'y a pas actuellement de traitement capable de guérir la maladie. Cependant, il est possible de limiter la quantité d'acide phytanique présente dans le sang, grâce à un régime alimentaire particulier.

Le régime

L'objectif du contrôle de l'alimentation est de maintenir la quantité d'acide phytanique présente dans le sang sous un certain seuil. Il s'agit donc, d'une part, d'éviter les aliments qui contiennent beaucoup d'acide phytanique (provenant du phytol) et, d'autre part, d'éviter les pertes de poids qui libèrent l'acide phytanique stocké en temps normal dans le tissu graisseux et entraînent des crises aiguës et l'aggravation des manifestations.

Le régime diététique peut être instauré avec les conseils d'un diététicien.

Les aliments les plus riches en acide phytanique (viande de bœuf, de mouton, d'oie, de gibiers, huile de poisson, la plupart des poissons gras, des produits laitiers, des graisses animales...) sont interdits. D'autres aliments, qui contiennent peu d'acide phytanique (viande de lapin, poissons maigres et crustacés, lait demi-écrémé, quelques fruits à coque...), peuvent être consommés en quantité contrôlée. En revanche, les aliments ne contenant pas d'acide phytanique (viande de porc, de poulet, de canard, de dinde, laits écrémés, céréales, sucres, la très grande majorité des fruits et légumes...) peuvent être consommés à volonté. De manière générale, il faut faire attention aux plats préparés, notamment industriels, qui peuvent contenir des sources « cachées » d'acide phytanique.

Ce régime qui peut être très contraignant doit être suivi pendant des années.

La plasmaphérèse

Si les manifestations neurologiques (neuropathie, ataxie...) ou si l'atteinte de la peau sont à un moment donné très importantes, d'autres traitements peuvent être utilisés en plus du régime pour permettre d'abaisser la quantité d'acide phytanique circulant dans le corps. Il s'agit notamment de la plasmaphérèse, une technique qui permet, en faisant passer le sang à travers une machine, de le débarrasser de certaines substances nocives, comme l'acide phytanique en excès. La plasmaphérèse n'est pas sans risque et est rarement utilisée au long cours.

Le régime, et ponctuellement la plasmaphérèse, peuvent permettre de limiter voire d'améliorer la sensibilité, la force musculaire, les problèmes d'équilibre, les

problèmes de peau...mais pas les troubles visuels, auditifs et l'anosmie déjà existants. D'autres traitements et aides permettent de prendre en charge ces troubles et de limiter et prévenir le handicap lié à ces manifestations (*voir « Quelles sont les aides mises en œuvre pour limiter et prévenir le handicap ? »*).

● **Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?**

La surveillance et la prise en charge médicale contribuent à prévenir les complications et améliorer la qualité de vie. Certaines manifestations et les complications qu'elles entraînent doivent être prises en charge au fur et à mesure de leur apparition.

Traitement de l'atteinte cardiaque

En cas d'atteinte cardiaque, un traitement médicamenteux peut être prescrit. La pose d'un pacemaker ou stimulateur cardiaque (appareil capable d'envoyer au muscle du cœur des impulsions électriques rythmées pour déclencher les contractions) peut être proposée afin d'éviter un ralentissement des battements du cœur qui pourrait entraîner un malaise et mettre la vie en danger. En cas de cardiomyopathie très sévère, une transplantation cardiaque peut être proposée.

Traitement des troubles rénaux

Les reins ont normalement un rôle de filtre du sang en évacuant les « déchets » et en réabsorbant les éléments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Quand ils sont trop endommagés (insuffisance rénale), il peut devenir nécessaire de réaliser des séances régulières de dialyse pour filtrer artificiellement le sang et éliminer les déchets de l'organisme.

● **Quelles sont les aides mises en œuvre pour limiter et prévenir le handicap ?**

La maladie de Refsum est une maladie progressive. L'installation de déficits visuels, sensitifs et auditifs, de troubles moteurs et de douleurs est difficile à accepter. La perte d'autonomie, les problèmes de communication qui peuvent s'installer et éventuellement la perte de la vue, de l'audition et des facultés motrices sont autant de difficultés supplémentaires. Les personnes se retrouvent dans une situation de handicap particulière, qualifiée en France de « handicap rare », qui nécessite une prise en charge spécifique.

En France, des centres de ressources nationaux ont été créés pour les personnes en situation de handicap rare. Ils sont constitués d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels spécialisés qui se déplacent sur tout le territoire français afin d'aller à la rencontre du malade, de sa famille et des professionnels qui en font la demande. L'objectif premier est de leur apporter une aide directe en les informant, les conseillant, et en évaluant le handicap de la personne atteinte dans son environnement. Ce bilan va permettre de définir précisément les limitations dues à la maladie, mais aussi les aptitudes de la personne, et d'élaborer un projet individualisé adapté pour une meilleure prise en charge par les structures ou réseaux de professionnels proche de son domicile.

Prise en charge des troubles visuels

La détection précoce des troubles de la vision et la prise en charge par des équipes spécialisées en **orthoptie**, c'est-à-dire des équipes qui dépistent, rééduquent et réadaptent ces troubles, sont vivement recommandées. Ces spécialistes accompagnent l'enfant/l'adolescent puis l'adulte. Ils peuvent aider la personne à

développer des stratégies qui lui permettent d'utiliser au mieux ses capacités visuelles et les conseiller sur les différentes aides techniques possibles. En effet, la vision peut souvent être améliorée par des éclairages adaptés et des appareils spéciaux (**matériel « basse vision »**) comme des lunettes grossissantes, des loupes, des télescopes ou des aides électroniques (vidéo-agrandisseur). Il existe aussi un ensemble d'articles susceptibles de faciliter les activités de la vie quotidienne : livres et revues à gros caractères, cartes à jouer à gros numéros, cadrans de téléphone et calculatrices à gros caractères, montres parlantes par exemple.

Lorsque la baisse de la vue devient gênante, la rééducation en activité de la vie journalière (**rééducation en AVJ**), adaptée aux personnes déficientes visuelles, permet au malade de récupérer une meilleure autonomie individuelle, sociale et professionnelle. Après avoir analysé les difficultés du malade, le rééducateur en AVJ peut proposer des aides techniques nécessaires à l'autonomie comme par exemple l'aménagement du mobilier.

Les **instructeurs en locomotion** ont pour fonction d'aider la personne gênée dans ses déplacements, notamment dans les situations difficiles. Cette rééducation aide le malade à mieux comprendre son environnement pour mieux s'y orienter. L'utilisation d'une canne blanche et/ou d'un chien guide quand la cécité est installée est nécessaire.

Idéalement, ces différents professionnels travaillent de manière coordonnée, au sein de réseaux organisés et parfois de centres d'accueil de type service d'accompagnement pour les déficients visuels.

Prise en charge des troubles auditifs

Une prise en charge efficace et précoce est conseillée non seulement pour maintenir de bonnes capacités de communication, mais aussi comme aide aux déplacements et à la localisation des dangers (repérage d'une voiture...), la vue étant déficiente.

Dès le diagnostic de surdité fait, un appareillage conventionnel (**audioprothèse**) est proposé. C'est un dispositif amovible qui amplifie électroniquement le volume du son et qui est placé derrière et/ou dans l'oreille.

Si la surdité s'aggrave, devient profonde et que l'audioprothèse devient insuffisante, un **implant cochléaire** sera proposé. C'est un appareil électronique composé de deux parties. L'implant cochléaire proprement dit est implanté à l'intérieur de l'oreille interne au cours d'une intervention chirurgicale. L'autre partie est externe et placée sur le crâne en arrière du pavillon de l'oreille. Elle comprend un microphone qui recueille les sons, un processeur qui les transforme en impulsions électriques et une antenne aimantée qui transmet les informations à la partie interne au travers de la peau. L'implant transmet les informations électriques directement aux fibres nerveuses auditives. Il permet de retrouver une perception auditive, pour comprendre des paroles, pour téléphoner, etc. Cependant, il ne remplace pas l'ouïe (par exemple pour écouter de la musique) et nécessite une adaptation et une rééducation auditive importante avec l'aide d'un orthophoniste. Les personnes implantées peuvent aussi être aidées par des systèmes d'aides à la communication (transmission par induction magnétique, bluetooth ou ondes FM), particulièrement utiles pour utiliser un téléphone, écouter la télévision ou la musique. La manipulation des différents systèmes nécessite une certaine dextérité. Pour les personnes atteintes de la maladie de Refsum qui ont une atteinte visuelle et éventuellement une atteinte neurologique surajoutées, il est important de choisir des appareils faciles à manipuler.

Prise en charge des troubles moteurs

Les déficits moteurs nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire constituée d'un kinésithérapeute, d'un psychomotricien, d'un ergothérapeute, d'un neurologue et d'éducateurs spécialisés.

La **kinésithérapie** contribue à préserver la mobilité, grâce aux massages, aux exercices et à l'accompagnement de différents mouvements dont la marche. Elle est commencée dès la constatation des difficultés motrices. La **rééducation psychomotrice** vise à améliorer la coordination des mouvements et la précision des gestes. Toutes deux sont utiles en cas de troubles de l'équilibre et de la coordination dus à l'ataxie, pour aider les personnes à trouver des compensations.

Des cannes et autres dispositifs d'aide à la marche peuvent prévenir les chutes.

L'**ergothérapie** s'adresse aux personnes qui ont un déficit sensoriel (perte de la vue et/ou de l'audition) ou moteur. L'objectif de l'ergothérapie est de permettre au malade de récupérer une meilleure autonomie individuelle, sociale et professionnelle. Après avoir analysé les difficultés du malade, l'ergothérapeute apporte les aides techniques nécessaires à l'autonomie : aménagement du mobilier, du domicile (pour permettre l'utilisation d'un fauteuil roulant si nécessaire), communication, habillage, hygiène, alimentation... Pour ce faire, il peut utiliser des mises en situation d'activité ou de travail proches de la vie quotidienne, devenant ainsi une sorte d'interface entre le malade et son environnement. Il peut aussi concevoir et réaliser l'appareillage qui facilitera l'accès à l'autonomie de la personne.

● Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Un suivi par un psychiatre ou un psychologue peut s'avérer nécessaire pour aider la personne et sa famille. En fonction de la sévérité de la maladie et du vécu de chacun, les doutes et les moments d'angoisse ne seront pas les mêmes.

Le soutien peut être nécessaire dès l'annonce du diagnostic, d'autant qu'il ne permet pas toujours de prévoir l'évolution. L'aggravation des troubles visuels et auditifs, l'affaiblissement des muscles et l'apparition des douleurs peuvent être difficiles à accepter et entraîner des peurs, par exemple par rapport au regard des autres. De plus, la perte progressive de l'autonomie va modifier l'organisation de la vie quotidienne (fréquence des soins médicaux...), les repères habituels, les priorités au sein de la famille... parfois difficiles à gérer seul. La maladie peut être également très perturbante pour les frères et les sœurs, qui ressentent souvent un mélange de culpabilité et de jalousie. Eux aussi doivent pouvoir exprimer librement leur ressenti face à la maladie et bénéficier d'un soutien psychologique.

● Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant ?

Il faut respecter le régime pauvre en acide phytanique, en suivant les conseils du diététicien quant aux aliments autorisés et interdits, et ne pas hésiter à contacter son diététicien ou son médecin si on perd l'appétit (suite à une infection par exemple), pour qu'il aide à ne pas perdre de poids.

Il est important de signaler à son médecin ou à son pharmacien que l'on est atteint de la maladie de Refsum, pour éviter de se voir prescrire ou délivrer des médicaments qui peuvent interférer avec le métabolisme de l'acide phytanique tels que les médicaments contre le rhume, les anti-douleurs (comme l'ibuprofène).

● **Comment se faire suivre ?**

La prise en charge de la maladie de Refsum est très spécifique. C'est pourquoi il est nécessaire que les malades soient suivis dans les Centres de référence ou de compétences pour les maladies neurologiques rares, dont les équipes réunissent toutes les spécialités impliquées dans la prise en charge de la maladie. Ces structures facilitent l'organisation des soins pour les malades. Elles sont aussi fortement impliquées dans les essais cliniques et participent à l'amélioration des connaissances et des pratiques des professionnels de santé. Leurs coordonnées se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orpha.net).

Le suivi comporte habituellement :

- des dosages réguliers d'acide phytanique, plusieurs fois par an, notamment lorsque la personne est susceptible de perdre du poids ;
- un bilan ophtalmologique annuel ;
- un bilan cardiaque annuel.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

Il est impératif de faire part du diagnostic à l'équipe soignante, de signaler le régime alimentaire suivi et la présence éventuelle d'un pacemaker ou d'un stimulateur cardiaque.

Vivre avec : le handicap de la maladie de Refsum au quotidien

La maladie de Refsum est une maladie progressive entraînant des handicaps touchant la communication, les déplacements, la gestion de la vie quotidienne et l'autonomie.

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne, familiale et sociale ?**

Pour la personne comme pour sa famille, la perte d'autonomie chez les malades est parfois une réalité difficile à surmonter. Il arrive qu'une réorganisation totale de la vie de la personne soit nécessaire. Par ailleurs, il arrive que la famille doive déménager pour se rapprocher des structures de soin qui peuvent accueillir le malade. La maladie peut avoir un impact direct sur le niveau de vie des foyers (importants frais médicaux, arrêt de travail d'un parent ou de la personne atteinte...).

Étant donné l'évolution de la maladie, l'apprentissage de mode de communications non-visuelles ou tactiles (qui se font par le toucher) comme l'écriture tactile, la Langue des Signes Tactile (LST), le Braille...est souvent nécessaire.

Si les troubles du système nerveux s'installent durablement, la présence d'une personne aidante en permanence peut devenir nécessaire. Cette personne est souvent un membre de la famille. Elle peut se faire aider, afin d'alléger la charge que représente le maintien du malade à domicile, par des interventions extérieures comme les services de soins infirmiers, les gardes malades, les auxiliaires de vie et/ou les aides ménagères. Ces périodes de « répit » pour les proches sont absolument primordiales. Parfois, la personne est placée en institut spécialisé pour des périodes plus ou moins longues.

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la scolarité ?

La maladie se manifeste généralement à la préadolescence ou à l'adolescence avec au moins des troubles de la vision et parfois déjà des troubles neurologiques et de l'audition. Un aménagement des conditions de la scolarité peut être alors demandé par les parents au chef d'établissement et/ou à la maison départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « [Vivre avec une maladie rare en France : Aides et prestations](#) ») : un projet d'accueil individualisé (PAI) et/ou un projet personnalisé de scolarisation (PPS) pourront alors être élaborés. Dans le cadre d'un PPS, toutes les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation sont alors définies par la MDPH.

Le PAI et le PPS permettent d'organiser l'accueil en milieu scolaire dans de bonnes conditions et d'expliquer au mieux la maladie au personnel encadrant. Les aménagements visent principalement à permettre l'accessibilité en général dans le collège et le lycée et plus particulièrement dans les salles de classe, l'aménagement de l'espace si l'adolescent a besoin d'outils spécifiques, à s'assurer de la disponibilité de documents adaptés aux troubles de la vision.

Des informations sur l'intégration en milieu scolaire des enfants atteints de maladie chronique et/ou en situation de handicap sont disponibles sur le site internet Intégrascal (www.integrascal.fr).

Dans tous les cas, l'orientation professionnelle doit être réaliste. Par exemple, les métiers qui nécessitent la conduite ou l'utilisation d'outils dangereux ne peuvent pas être envisagés.

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie professionnelle ?

Si la personne travaille, la progression de sa maladie peut parfois la contraindre à s'arrêter ou à changer de métier. Des services dans chaque département sont prévus pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées. D'autres prennent en charge l'adaptation des postes de travail en accord avec le médecin du travail. Ces adaptations sont réalisées par des ergonomes. En France, l'Agefiph (Association de gestion du fonds pour l'insertion des personnes handicapées) est un organisme spécialisé qui aide les personnes handicapées et les entreprises du secteur privé à réussir l'insertion dans la vie professionnelle. Le FIPHFP (Fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique) réalise les mêmes actions dans le secteur public.

●●● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

La thérapie génique pourrait être une piste de recherche. Cette technique a pour but d'introduire, à l'aide d'un vecteur viral de thérapie génique, la version normale du gène responsable de la maladie dans des cellules de la personne atteinte afin de compenser le manque créé par le gène muté. Un second axe de recherche, basé sur la stimulation d'autres voies enzymatiques de dégradation de l'acide phytanique, est actuellement en cours d'exploration.

Toutes ces études sont encore trop expérimentales pour être proposées comme traitement de la maladie.

● **Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?**

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36** (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

● **Les prestations sociales en France**

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, les personnes atteintes de la maladie de Refsum peuvent bénéficier de certaines prestations sociales, sous certaines conditions.

Le financement des soins et des frais médicaux peut être pris en charge à 100% (exonération du ticket modérateur) par l'Assurance maladie, au titre des Affections de Longue Durée (ALD).

En pratique, c'est le médecin traitant ou le médecin du centre de référence qui effectue cette demande de prise en charge (protocole de soins) auprès du médecin conseil de l'Assurance maladie. Ce dernier peut donner son accord pour une partie ou la totalité des soins. C'est aussi lui qui fixe la durée du protocole de soins. Au terme de cette durée, c'est le médecin traitant qui peut demander un renouvellement.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap : demande de prestations (aides humaine et technique, aménagements du logement et du véhicule...), demande relative à l'emploi, aides financières... Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises.

Plusieurs demandes d'allocations peuvent être faites, mais, la plupart du temps, elles ne sont pas cumulables entre elles. Il est donc important de faire une demande adaptée à sa situation.

Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet [« Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations »](#), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36
(Appel non surtaxé)

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

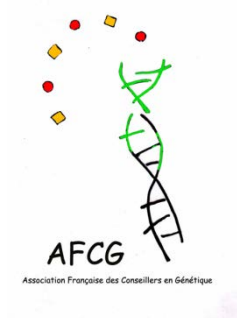
AVEC LA COLLABORATION

DE :

Professeur Christian Hamel
Centre de référence des
affections sensorielles d'origine
génétique
Hôpital Gui de Chauliac
CHU de Montpellier

Professeur Patrick Aubourg
Centre de référence des
leucodystrophies
(Coordonnateur : *Professeur*
Odile Boespflug-Tanguy)
Service de neurologie
pédiatrique, Hôpital de Bicêtre,
GHU Paris Sud

*Association Française des
Conseillers en Génétique*



ELA

Association européenne contre les leucodystrophies



CRESAM

*Centre national de ressources pour enfants
et adultes sourds-aveugles et sourds-malvoyants*



Première édition : décembre 2013

