## LES ANALECTES

## DE L'A.P.R.A.T.



Association Pour la Recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie

n°28 2015

L'Aventino - 1 avenue Massenet - 63400 Chamalières - France Tél: 04.73.36.76.75 / Fax: 04.73.37.90.80

e-mail: aprat-aventino@wanadoo.fr

site internet : aprat.fr

**Association Loi 1901** 



#### ■ RECHERCHE

- Table ronde sur les recherches cliniques sur l A-T	
Nimègue, Pays-Bas, du 13 au 15 novembre 2014, compte rendu par Nancy Uhrhammer (Centre Jean Perrin, Clermont-Fd)	3
- PRUDENCE VIS-A-VIS DES EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS des patients atteints d'ataxie-télangiectasie et des personnes porteuses hétérozygotes, fiche élaborée par Nicolas Foray (Centre de recherche en cancérologie de Lyon, INSERM) et Michel Bourguignon (IRSN, Paris)	9
■ DERNIÈRE PUBLICATION APRAT 2015 : ATAXIE-TÉLANGIECTASIE CHEZ L'ENFANT, Guide du diagnostic et des soins	
traduit du guide publié fin 2014 par <i>l'A-T Society</i>	
« Ataxia-telangiectasia in children - Guidance on diagnosis and clinical care »	
■ La Journée des Familles de l'APRAT 2015	14
■ CARTE POSTALE	17
■ COLLECTES & DONS EXCEPTIONNELS	18
■ IN MEMORIAM, HUGO, DAVID ET GEORGES	20
■ AUTRES PUBLICATIONS	
■ LIENS AVEC ASSOCIATIONS AT AMIES	23
■ Numéros Utiles	24

#### Chers amis de l'APRAT,

En 2015, tous nos efforts ont porté sur l'information aux familles à propos des problèmes cliniques et des précautions nécessaires à prendre pour les personnes atteintes par l'A-T en particulier les enfants.

Par la fiche « Radiations et A-T » (distribuée à toutes les familles de l'APRAT en mars 2015), consultable sur notre site www.aprat.fr, nous avons communiqué les recommandations fondamentales issues du workshop « A-T and Radiation », organisé par l'APRAT et Nicolas Foray du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (UMR 1052 INSERM); les deux auteurs de ce texte, Michel Bourguignon de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) et Nicolas Foray de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) font autorité dans le domaine de la radiosensibilité.

Vous trouverez également dans ces Analectes 2015 un compte rendu du workshop de Nimègue (Pays-Bas) de novembre 2014 consacré aux problèmes cliniques de l'A-T (également mis en ligne sur notre site).

Par ailleurs, grâce à la généreuse autorisation de l'A-T Society et des auteurs des articles d'un guide sur l'Ataxie-Télangiectasie « Ataxia-telangiectasia in children - Guidance on diagnosis and clinical care » publié fin 2014, nous avons pu le faire traduire en français et le divulguer. Ce fascicule est distribué aux familles de l'APRAT en même temps que les Analectes 2015. C'est un document qui sera précieux pour les familles d'enfants A-T et pour leurs médecins. Tous les aspects cliniques de la maladie et les éventuelles réponses à apporter sont systématiquement abordés, en tenant compte des derniers acquis de la recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie. Ce fascicule est distribué largement aux pédiatres, aux généralistes et il sera utile à tous les soignants qui ont un jeune patient porteur de la maladie. Nous sommes très reconnaissants aux médecins et chercheurs qui ont revu le texte français de ce guide et plus particulièrement aux docteurs Jean-Michel Pedespan et Cécile Bouteiller du CHU de Bordeaux qui ont rédigé un avant-propos pour l'édition en langue française.

Enfin, le 21 novembre 2015, à Paris, aura lieu notre traditionnelle « Journée des Familles » ; on en trouvera le programme p.15.

Avec nos meilleures salutations très dévouées, espérant que nos efforts pour vous aider et pour vous informer vous seront utiles.

LES RESPONSABLES DE PUBLICATION

Mireille Gervasoni, Lucette Tardieu & Christine Lamoine



## TABLE RONDE SUR LES RECHERCHES CLINIQUES SUR L'A-T Nimègue, Pays-Bas, du 13 au 15 novembre 2014

#### **PROGRAMME**

#### Jeudi 13 novembre

13:00 - 15:00 Registration and Lunch

15:00 - 17:00 LECTURES

Chair: Malcolm Taylor, UK

15.10 - 15:30 Mild phenotypes Bart van de Warrenburg, NL

15:30 - 15:50 Cerebral MRI abnormalities

Ishani Sahana, A

15:50 - 16:10 Immunodeficiency

Mirjam van de Burg, NL

16:10 - 16:40 Coffee / Tea Break

16:40 - 17:00 Oncology: retrospective study of treatment Jan Loeffen, NL

17:00-18:00 Presentation of selected abstracts (6x10')

19:00 Dinner at hotel for all participants

\_\_\_\_\_\_

#### Vendredi 14 novembre

09:00 - 12:00 LECTURES AND INTRODUCTION TO WORKSHOPS

Chair: Richard Gatti, USA

09:00 - 09:30 Growth Hormone

Stefan Zielen, DE

09:30 - 10:00 Effects of steroids

Luciana Chessa, IT

10:00 - 10:20 Introduction to workshop 1A: Bone marrow transplantation

Marek Ussowicz, PL

10:30 - 11:00 Coffee / Tea Break

11:00 - 11:20 Introduction to workshop 1B: Multidisciplinary Respiratory Management of AT Jayesh Bhatt, UK

11:20 - 11:40 Introduction to workshop 2A: ATM carriership: literature review beyond malignancies Nienke van Os, NL

11:40 - 12:00 Introduction to workshop 2B: Ivig: general indications and complications Asgeir Haraldsson, IS

12:00 - 13:00 Lunch and poster session

#### 13:00 - 15:00 PARALLEL WORKSHOPS

13:00 - 14:00 Workshop 1A: Treatment of malignancies, BM transplantation

Chair: Malcolm Taylor or Tatjana Stankovic, UK

13:00 - 14:00 Workshop 1B: Treatment (resp. muscle training, swallowing, gastrostomy)

Chair: Howard Lederman, USA

14:00 - 15:00 Workshop 2A: ATM carriership: guidelines for counseling

Chair: Nicoline Hoogerbrugge, NL

14:00 - 15:00 Workshop 2B: Antibiotic profylaxis and Ivlg: indications

Chair: Marcel van Deuren, NL

15:00 - 15:15 Coffee / Tea Break

15:30 departure from hotel

16:00 - 18:00 Visit Museum Valkhof for all participants

19:00 Dinner in town for all participants

#### Samedi 15 novembre

09:00 - 12:00 WORKSHOP REPORTS AND LECTURES

Chair: William Davis, UK

09:00 - 10:30 Reports of the four workshops (4x 20', by chair of workshop)

10:30 - 11:00 Coffee / Tea Break

11:00 - 11:20 Telangiectasia, a vascular anomaly

Jolanda Schieving, NL

11:20 - 11:40 AT beyond 30

Marcel van Deuren, NL

11:40 - 12:00 Presentation of best poster and closing remarks

Organizing committee

12:00 - 13:30 Lunch and farewell

## TABLE RONDE SUR LES RECHERCHES CLINIQUES SUR L'A-T Nimègue, Pays-Bas, du 13 au 15 novembre 2014

#### **COMPTE RENDU**

par Nancy Uhrhammer, biologiste-chercheur au Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand

Le but de cette « A-T Clinical Research Conference » était de faire le point sur les connaissances cliniques sur l'Ataxie-Télangiectasie. Les connaissances fondamentales sur le gène ATM (fonctions et aspects moléculaires) n'étaient pas discutées.

Cette rencontre a permis à des chercheurs du monde entier de présenter les essais cliniques en cours pour le traitement des patients AT, et de montrer à l'unanimité leur volonté de partager leur expérience. Parmi les sujets majeurs abordés, l'immunodéficience, le traitement du cancer (principalement hématologique) et l'effet des corticoïdes ont été particulièrement mis en exergue.

Malcolm Taylor (Grande-Bretagne) présidait la première séance, et Bart van der Warrenburg (Pays-Bas) était chargé de résumer les nouveautés sur les **phénotypes variants** liés à l'A-T. Il est reconnu depuis plusieurs années que certains patients avec d'autres mutations du gène A-T présentent des symptômes plus tardifs, moins sévères et à l'évolution plus lente. L'immunodéficience peut être absente chez ces patients, et parfois les manifestations nerveuses se limitent à la dystonie ou à l'implication des nerfs périphériques. Ce n'est pas du tout le cours classique de l'A-T et pourtant, la plupart de ces patients « variants » présentent un risque élevé de cancer, une radiosensibilité accrue et une instabilité des chromosomes.

À cause de leurs symptômes différents, il est difficile de reconnaître les patients « variants ». La recherche de certains signes au laboratoire (taux élevé de la protéine AFP, remaniements chromosomiques...) peut aider à leur identification, mais ces signes ne sont pas systématiquement présents.

Le fonctionnement cérébral des patients A-T est toujours un domaine peu connu qu'Ishani Sahana de l'équipe australienne de Martin Lavin a pris pour sujet de thèse. Elle a utilisé l'IRM classique couplée à l'IRM dite « fonctionnelle » afin de tracer les axes des neurones dans le cerveau des patients AT et des sujets non atteints par la maladie. Sous une IRM classique, on ne voit pas d'anomalie de structure cérébrale chez les jeunes enfants, jusqu'à la dégénération significative. L'IRM fonctionnelle permet quant à elle de visualiser le flux du liquide le long des neurones, marquant ainsi le nombre et la position des neurones en activité à un instant donné. Le réseau des connections inter-neuronales est aussi visualisé, montrant que dès l'enfance les patients A-T ont une moindre quantité de neurones contrôlant les fonctions motrices, et beaucoup moins de connections entre les neurones présents.

La néerlandaise Mirjam van de Burg a parlé ensuite de l'immunodéficience. C'est un aspect de la maladie qui se présente de façon très variable d'un patient à l'autre. Certains patients semblent avoir une immunité quasi normale. Ils ne sont pas particulièrement touchés par les infections à répétition, et n'ont pas besoin d'injections d'immunoglobuline. En revanche, celles-ci sont nécessaires pour d'autres patients très sensibles aux infections qui sont la première cause des décès précoces. La sévérité de l'immunodéficience d'un patient est une donnée qui semble stable au cours des années.

Ce déficit immunitaire est lié au rôle joué par la protéine ATM dans la création et l'affinement des immunoglobulines (ou « anticorps ») produites en réponse aux infections. Les gènes qui codent pour les différentes immunoglobulines doivent être coupés, réorganisés, et recombinés avant de produire un anticorps fonctionnel. Or, ATM est l'une des protéines-clés pour le bon déroulement de ce processus. Les différentes immunoglobulines sont produites en cascade dans un ordre spécifique - Il y a d'abord la production d'IgM au début d'une infection. Ensuite les lymphocytes remanient le gène d'immunoglobuline afin de produire IgG, IgA et finalement IgE. La dernière phase de la production des immunoglobulines est la plus difficile ; souvent les patients présentent un taux excessif d'IgM, tout en ne produisant pas (ou presque pas) d'autres anticorps.

Stefan Zielen (Allemagne) a poursuivi avec une étude plus systématique des **symptômes respiratoires** des patients A-T ou sains. En effet, il n'existe que peu d'information sur la prévalence des infections respiratoires et/ou toux chronique. Son équipe a suivi un groupe de patients A-T et un groupe de patients non A-T du même âge. Le patient ou son entourage tenait un journal pour noter quotidiennement tout épisode (toux, fièvre, nez coulant) et son intensité, nombre de jours où il était malade, nombre et type de traitements, et toute maladie plus sévère. Ils ont observé peu d'épisodes d'hospitalisation, mais beaucoup de petites maladies chroniques (3 fois plus de symptômes, 2 fois plus de jours avec symptômes, 4 fois plus de jours d'école manqués ou jours de travail manqués chez les parents A-T).

Jayesh Bhatt (Grande-Bretagne) dirige un groupe européen chargé d'établir un consensus pour la prise en charge médicale de l'A-T. C'est un rapport sur l'état de la pratique médicale plutôt qu'un guide de recommandations, qui doit être publié au mois de mai 2015. En comparaison avec la prise en charge de la mucoviscidose où la survie des patients a bien augmenté ces dernières décennies grâce aux traitements symptomatiques plus efficaces et plus agressifs, force est de constater que peu de progrès ont été faits avec l'A-T.

Il semble clair que les patients A-T avec une immunodéficience importante sont particulièrement sensibles aux infections pulmonaires, et, lorsque la maladie pulmonaire est installée, la situation peut s'aggraver. Leur récupération des épisodes graves d'infection n'est souvent que partielle ; ils ne reprennent pas tout le poids ni la force qu'ils avaient avant la maladie, ce qui les fragilise pour affronter un autre épisode infectieux. Il est alors recommandé de rester vigilant pour tout début d'infection, de ne pas ignorer les petites toux, et de pratiquer les exercices pulmonaires recommandés de façon préventive. Le bénéfice apporté au diagnostic par un scanner ou une radio est à évaluer au cas par cas.

La nutrition des patients A-T est aussi un sujet important. La production et le fonctionnement de l'hormone de croissance n'est pas complètement normal chez les patients A-T, et le traitement des enfants les plus en retard de croissance avec une hormone de croissance de remplacement a été l'objet de discussions. Ce n'est pas simplement pour gagner quelques centimètres en taille ; cet apport peut améliorer toute la croissance de l'enfant - masse musculaire, développement des organes, efficacité de la digestion-. Chantal Hintze a traité également cette question et a présenté le cas de trois enfants traités avec l'hormone de croissance. L'indice de masse corporelle était augmenté pour les trois patients, avec une amélioration générale de leur état. Malheureusement l'un des patients a développé une leucémie pendant cette période.

Il semble surtout que l'immunodéficience peut devenir un cercle vicieux avec la malnutrition des patients, leur fatigue et les problèmes respiratoires. Un malaise pulmonaire peut s'installer à cause de la combinaison d'une petite cage thoracique, d'une toux inefficace, et de la recontamination fréquente des bronches. Plusieurs participants, dont H. Lederman, K. Sinclair, et A. Pommerening (Etats-Unis), ont insisté sur l'importance de maintenir un indice de masse musculaire et une force physique corrects. Malgré la fatigue des patients - et souvent de leurs parents - en fin de journée, il est essentiel de prendre des repas complets et variés.

Une autre thérapie controversée a été discutée lors de l'intervention de Marek Ussowicz (Pologne) : la **transplantation de moelle osseuse**. Elle est parfois pratiquée pour le traitement de certaines leucémies, mais la procédure en elle-même n'est pas sans dangers et inconvénients. L'expérience avec la transplantation reste exceptionnelle - aucune étude scientifique comparative n'a été réalisée -.

Certains médecins, pourtant, voient en cette procédure un moyen d'éviter l'immunodéficience chez les patients les plus sensibles. L'exemple d'un enfant A-T transplanté de façon préventive à 5 ans a été donné. Il présentait avant transplantation une immunodéficience marquée, laissant craindre la survenue de problèmes significatifs s'il devait être confronté à une infection. Trois ans après la transplantation, il se porte bien, sans immunodéficience, malgré le fait que seulement 20 % de ses cellules immunitaires sont dérivées du greffon. En effet, les patients A-T supportent mal la procédure classique pour la préparation à la transplantation, dans laquelle la moelle osseuse du patient est partiellement ou entièrement détruite afin de créer de la place pour l'installation du greffon. C'est cette phase de préparation qui rend la procédure dangereuse. Greffer un patient A-T alors qu'il n'a pas de problème aigu à régler, mais seulement dans une stratégie de prévention, est discutable au niveau du risque.

Le greffe de la moelle osseuse est aussi une correction très partielle de la maladie. S'il est possible de normaliser la fonction immunitaire des patients, la transplantation de cet organe ne peut rien contre d'autres symptômes de l'A-T, notamment la dégénérescence neuronale, le risque de cancer et la radiosensibilité.

Depuis quelques années, des chercheurs, en particulier Luciana Chessa (Italie), nous parlent des bienfaits des corticoïdes contre les symptômes de l'ataxie. Les résultats obtenus après l'administration de ces médicaments reste à ce jour inexpliqué, mais chez un certain nombre d'enfants, l'effet peut être spectaculaire. Pour éviter ou limiter les effets secondaires des corticoïdes, les chercheurs ont développé un système pour transférer le médicament dans les globules rouges du patient. Ce procédé est toujours en expérimentation mais il permet de délivrer le médicament très lentement au cours de plusieurs semaines. Le patient doit se rendre néanmoins dans une clinique ou un hôpital doté de l'appareillage nécessaire chaque mois pour répéter le protocole. Tout ce traitement reste au niveau de la recherche clinique; les effets secondaires à long terme restent inconnus et les bénéfices ne se prêtent pas aux mesures objectives pour dire s'il existe ou non une réelle amélioration de l'ataxie. L'effort continue ; un essai clinique international est en cours de démarrage, et les premiers patients italiens qui continuent leur traitement sont surveillés de près par les médecins-chercheurs. Attention, le bienfait de ce traitement ne fait pas l'unanimité des médecins. Pour certains, surtout les chercheurs français présents à cette table ronde, il est trop tôt pour proposer ce traitement sans qu'un bénéfice objectif soit prouvé pour l'instant et tant que les risques d'éventuels effets secondaires, parfois graves et irréversibles, ne sont pas écartés. Affaire à suivre...

Le traitement des cancers chez les patients A-T a été également discuté. Tout en se focalisant sur les hémopathies malignes, peu de choses ont été dites sur les tumeurs solides. Le traitement du cancer se fait toujours au cas par cas ; aucun registre n'existe pour récolter les différents modes et stratégies de traitement, pour quel type de tumeur, avec quel succès et quels effets secondaires. On constate souvent que les effets immunosuppressifs de la chimiothérapie provoquent des infections et des mycoses très importantes chez ces patients sensibles. Certains agents tels que la vincristine semble avoir des effets secondaires à très long terme, mais l'information sur une population plus importante est insuffisante et ces constats restent au niveau de l'anecdote - on ne sait pas si l'effet secondaire qui se produit chez un patient est le fruit du hasard ou si c'est un risque important pour l'ensemble des patients. De la même façon, différents avis circulent sur le bénéfice de la transplantation de moelle osseuse, mais là encore les patients sont trop peu nombreux pour permettre une évaluation. Une réunion qui pourrait avoir lieu dans un an a été proposée pour faire le point des connaissances et des avancées concernant le traitement des cancers et développer un programme (ou au moins un registre) plus cohérent et utile.

Malgré le sentiment que peu de progrès ont été faits pour augmenter l'espérance de vie des patients A-T, Marcel van Deuren (Pays-Bas) a présenté une étude sur des patients âgés de plus de 30 ans. Le patient « classique » le plus âgé connu a atteint l'âge de 54 ans. Plusieurs autres patients ont dépassé l'âge de 40 ans. La prise en charge quotidienne de ces patients nécessite une bonne organisation et une assistance technique et humaine ; si les parents des jeunes patients arrivent à gérer le soin quotidien de leurs enfants, en revanche, la tâche est souvent plus difficile pour les parents des patients plus âgés.

Il a été également question de **la santé des apparentés des patients A-T**. Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses de mutation du gène ATM est bien connu et le bénéfice du dépistage précoce de ce cancer par mammographie fait l'objet de débats. Certes, on peut détecter une tumeur à son premier stade et proposer un traitement précoce efficace mais, on se demande si la dose de rayons X à laquelle la patiente est exposée n'aggrave pas le risque de provoquer justement la tumeur qu'on souhaite éviter. Pour l'instant, la mammographie n'est pas formellement déconseillée.

Les études prospectives des porteuses de mutation A-T, tel que le programme français CoF-AT, peuvent éventuellement clarifier cette question, tout en solutionnant d'autres problèmes de santé des apparentés. On constate notamment un surcroit de problèmes cardiaques et d'hypertension chez les parents des patients A-T. Cela est peut-être directement provoqué par l'existence d'une copie défectueuse du gène ATM chez ces apparentés A-T, mais peut-être est-ce dû aux effets du stress et des efforts liés aux soins des enfants malades.









## Prudence vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants des patients atteints d'ataxie télangiectasie et des personnes porteuses hétérozygotes

25 février 2015

L'Ataxie Télangiectasie (AT) est une maladie génétique autosomique récessive rare (1/100.000 dans la population) causée par les mutations du gène *ATM* porté par le chromosome 11 (1,2). La protéine ATM est essentielle à une signalisation et une réparation normales des cassures de l'ADN et des cassures chromosomiques (3,4).

Les patients homozygotes présentent un syndrome d'ataxie télangiectasie d'expression variable. De plus, l'AT est le syndrome génétique associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'homme et à l'une des plus fortes prédispositions aux lymphomes (3 à 10 fois plus élevée que la normale) (5,6). Dans les années 1970, la radiothérapie corps entier des patients AT a conduit systématiquement à des décès dès la première séance d'irradiation (7).

Les personnes porteuses des mutations hétérozygotes, environ 1% de la population, ne présentent pas de syndrome d'ataxie télangiectasie, mais elles ont une forte prédisposition au cancer (1 à 5 fois plus élevée que la normale) (8). Même si aucun cas clinique de radiosensibilité tissulaire n'a été officiellement reporté après radiothérapie chez les porteurs de mutations hétérozygotes d'ATM, la littérature scientifique incite à la prudence (9).

#### Recommandations pour les patients AT homozygotes

#### 1- Radiothérapie : attention danger !

Il y a nécessité absolue d'éviter toute exposition à des irradiations ionisantes à visée thérapeutique (radiothérapie). Encore récemment, le cas d'un décès a été décrit aux USA: un patient souffrant d'un syndrome hyper-IgM et porteur d'une tumeur de Wilms a succombé après radiothérapie. L'autopsie a révélé une mutation homozygote du gène ATM (10).

#### 2- Radiologie diagnostique : attention prudence !

L'une des idées les plus communément répandues est que les doses et l'énergie des rayons X délivrées pendant un examen diagnostique en radiologie étant plus faibles que celles utilisées en radiothérapie, les porteurs de mutations du gène *ATM* pourraient être exposés sans risque lors de radiographies, mammographies ou scanners. La littérature scientifique la plus récente montre pourtant l'existence d'un phénomène non linéaire d'hypersensibilité aux faibles doses, observé généralement de 1 mGy à 500 mGy, et dont les effets délétères s'aggravent pour les énergies de rayons X inférieures à 100 kV (domaine de la radiologie). Les patients AT sont précisément sensibles à ce phénomène (11,12). La prudence s'impose également puisque les patients AT ont une très forte prédisposition aux cancers, notamment aux lymphomes radioinduits qu'il convient de ne pas favoriser. Ainsi, on devra faire appel aux techniques d'imagerie médicale non irradiantes (échographie et imagerie par résonance magnétique IRM) et les explorations de radiologie à visée diagnostique doivent être proscrites en première intention ; cependant, dans le cas où le pronostic vital serait en jeu et nécessiterait un radiodiagnostic, la prise de décision doit s'effectuer en concertation avec les spécialistes de cette maladie.

9

#### Recommandations pour les personnes AT hétérozygotes

Concernant l'exposition aux radiations ionisantes de la très grande majorité de porteurs de mutations hétérozygotes d'*ATM*, la littérature est également très claire à ce sujet (8,9) et donc l'exposition aux radiations ionisantes à visée diagnostique doit également être justifiée et limitée pour les porteurs hétérozygotes.

Dans tous les cas, il est très vivement conseillé de contacter les spécialistes de cette maladie trop souvent méconnue avant toute prise de décision : des erreurs fatales ont été commises, souvent par manque d'informations scientifiques (10). Rappelons enfin que l'Autorité de Sûreté Nucléaire, lors de la Conférence Internationale qu'elle a organisée en 2009, a présenté comme une priorité la prise en compte de la radiosusceptibilité individuelle lors de toute exposition aux radiations ionisantes (13).

\*\*\*

#### Points de contacts :

Nicolas FORAY : Groupe de radiobiologie - UMR 1052 INSERM - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

28 Rue Laennec - 69008 Lyon - Email: nicolas.foray@inserm.fr - Tél: 04 26 55 67 94

**Pr Michel BOURGUIGNON :** Direction Générale - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire BP17 - 92260 Fontenay-aux-Roses - Email : michel.bourguignon@irsn.fr - Tél : 01 58 35 92 73

#### APRAT- Association pour la Recherche sur l'Ataxie télangiectasie

L'Aventino - 1 Avenue Massenet 63400 Chamalières - Tél : 04 73 36 76 75 - Fax : 04 73 37 90 80

Email: aprat-aventino@wanadoo.fr

\*\*\*

#### Références

- Gatti RA. Localizing the genes for ataxia-telangiectasia: A human model for inherited cancer susceptibility. Advances in cancer research 1991;56:77-104.
- Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to pi-3 kinase. Science 1995;268:1749-1753.
- 3. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: From a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:759-769.
- Foray N, Priestley A, Alsbeih G, Badie C, Capulas EP, Arlett CF, Malaise EP. Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *International* journal of radiation biology 1997;72:271-283.
- 5. Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, Bridges BA. Ataxia telangiectasia: A human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975;258:427-429.
- 6. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996;87:423-438.
- 7. Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *American journal of diseases of children* 1968;116:557-558.
- Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. N Engl J Med 1991;325:1831-1836.
- DahlBerg WK, Little JB. Response of dermal fibroblast cultures from patients with unusually severe responses to radiotherapy and from ataxia telangiectasia heterozygotes to fractionated radiation. Clin Cancer Res 1995;1:785-790.
- 10. Pietrucha BM, Heropolitanska-Pliszka E, Wakulinska A, Skopczynska H, Gatti RA, Bernatowska E. Ataxia-telangiectasia with hyper-igm and wilms tumor: Fatal reaction to irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e28-30.
- 11. Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: Past, present, and future. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;70:1310-1318.
- 12. Thomas C, Martin J, Devic C, Diserbo M, Thariat J, Foray N. Impact of dose-rate on the low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance (hrs/irr) response. *International journal of radiation biology* 2013;89:813-822.
- 13. http://www.asn.fr/index.php/S-informer/Actualites/2009/Bilan-de-la-1ere-conference-internationale-sur-la-radioprotection-des-patients



(PDF en ligne sur notre site internet : aprat.fr)

# Ataxie-Télangiectasie chez l'enfant Guide du diagnostic et des soins

Tous les aspects cliniques de la maladie et les éventuelles réponses à apporter sont systématiquement abordés, en tenant compte des derniers acquis de la recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie

### Sommaire Avant-propos à l'édition française Remerciements ..... Introduction à l'édition originale .. Qu'est-ce que l'ataxie-télangiectasie ? Diagnostic Soins courants Génétique clinique ...... 23 Prise en charge respiratoire Prise en charge neurologique Prise en charge immunologique. Usage des rayons X ..... Risque lié au cancer ..... 43 Traitement du cancer .... 45 Anesthésie générale ..... 49 Prise en charge diététique ...... 52 Prise en charge de kinésithérapie ..... Autres problèmes ..... Appendice. Radiations et A-T ..... Guide du diagnostic et des soins

#### Avant-propos à l'édition française

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

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

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

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

J.-M. Pedespan - C. Bouteiller



Ataxie-Télangiectasie chez l'enfant



La prochaine réunion des familles se tiendra cette année à Paris dans les salons d'un grand hôtel parisien, l'hôtel *Marriott*, 17 bd Saint-Jacques dans le 14<sup>e</sup> arrondissement.

Nous avons répondu favorablement à l'association CSC (Connaître les Syndromes Cérébelleux) qui nous a proposé de nous associer avec eux ainsi qu'avec deux autres associations concernées par les problèmes d'ataxie ce qui permettra de bénéficier de la présence de référents spécialistes des troubles moteurs dus à l'ataxie qui fourniront de précieux conseils. Au-delà d'une simple journée d'information, cet événement se veut festif et convivial. Des animations et une garde pour les enfants seront prévues à cet effet.

Des questions communes à nos quatre associations (information scientifique et médicale, prise en charge, rééducation...) seront abordées au cours de la matinée et en début d'aprèsmidi.

Les familles de l'APRAT resteront dans la salle de réunion en fin d'après-midi pour une session (17h/20h) qui sera consacrée spécifiquement à l'Ataxie-Télangiectasie. Les familles présentes auront la possibilité d'échanger entre-elles et avec des spécialistes sur des problématiques spécifiques à l'A-T, notamment celles abordées dans les documents publiés en 2015 par l'APRAT.

## PROGRAMME - JOURNÉE DES FAMILLES DE L'APRAT Samedi 21 novembre 2015 à Paris de 9h à 20h

#### 9h00/17h00, SESSION I commune à toutes les associations participantes









- 9h-9h30 : Petit déjeuner d'accueil des parents et des enfants
- 9h30h-9h45 : Ouverture de la journée par les associations APRAT, AFAF, Syndrome de Joubert, CSC
- 9h45 11h30 : Thème « Mieux comprendre les tests neuropsychologiques : quels sont les tests adaptés aux enfants avec ataxie ? »
  - « En tant que parents, à quoi faut-il être vigilant lors d'un bilan psychologique ? » par Vincent Amelot (Psychologue clinicien, Hôpital Debré)
  - « Les différents types de tests psychométriques » par Emmanuelle Lacaze (Neuropsychologue, Hôpital Trousseau)
- 11h30 11h45 : Pause.
- 11h45 12h30 : « Place de la médecine physique et de réadaptation dans le cadre des ataxies. » par Hauviette Descamps (Médecin de la rééducation, Hôpital Necker)
- 12h30 13h45 : Pause déjeuner,
- 13h45 15h00 : « Etre parents d'un enfant pas comme les autres. » par Simone Korff-Sausse (psychologuepsychanalyste, Maître de conférence à l'UFR Etudes Psychanalytiques de l'Université Paris Diderot. Paris 7)
- 15h00 15h15 : Pause.
- 15h15 16h00 : « **Présentation des formations de l'école de l'ADN.** » par Claire Rochette (Responsable de la médiation scientifique, Genethon)
- 16h00 16h30 : « **Présentation des actions nationales et régionales de l'Alliance Maladies Rares.** » par Gabriel de Montfort, délégué départemental du Val d'Oise et représentant de l'Alliance.
- 16h30 17h00 : Temps d'échanges entre les participants



Thématiques et interventions spécifiques pour les familles de l'APRAT (dans la même salle de réunion. (L'ordre des interventions n'est pas figé)

- 17h15 à 17h45 : « La question de l'inclusion scolaire pour les enfants porteurs de handicap »
  - par René Cassou de Saint-Mathurin, pédopsychiatre, La Rochelle,
- 17h45 à 18h15 : « Le Guide de l'Ataxie-Télangiectasie, publiée en 2015 par l'APRAT: son utilité pour les familles et leurs médecins », par Jean-Michel Pédespan, neuropédiatre (CHU Bordeaux),
- 18h15 à 18h45 : « La fiche « Radiations et AT », par Michel Bourguignon Nicolas Foray,
- 18h45 à 19h15 : « Le point sur le projet d'essai clinique international de traitement avec dexaméthasone par infusion dans les globules rouges avec le système Erydex », par Luciana Chessa, (Université La Sapienza, Roma),
- 19h15 20h00: Temps d'échanges entre les participants





SOUVENIR DE VACANCES A LA NEIGE POUR MATEO, SACHA ET LEUR PÈRE FABRICE FEVRIER 2015



- Nous remercions chaleureusement la famille Tertrais qui nous a remis, cette année encore, en novembre 2014, la jolie somme de 200 euros collectés lors de la traditionnelle braderie organisée dans leur résidence par un groupe de mamans qui souhaitent soutenir la recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie. Merci infiniment à toutes les personnes qui s'investissent généreusement dans cette belle initiative.
- Le comité Puy de Dôme de la Ligue contre le Cancer nous apporte chaque année son soutien précieux; nous avons reçu une nouvelle fois, en octobre 2014, la somme de 1 500 euros. Nous renouvelons notre infinie reconnaissance et nos remerciements à tous nos amis de la Ligue et particulièrement au Président, le Professeur François Deméocq, et à sa Directrice, Catherine Sozeau.
- En octobre 2014, l'association de routiers « Truck'Coeur 15 », qui avait organisé par amitié pour Emeline et sa famille et pour soutenir l'action de l'APRAT une importante exposition de Camions à Aurillac dans le Cantal, les 10 et 11 mai 2014 (voir les Analectes n°27), nous a fait parvenir un don de 1 000 euros. Nous remercions à nouveau toute l'équipe de cette sympathique association.



Emeline et sa maman enchantées par cette manifestation très festive



Nous remercions chaleureusement la famille de Loris Zanier au Luxembourg. En effet, ses grands-parents, Janny et René, nous ont fait parvenir en avril 2015 la coquette somme de 300 euros collectés lors de leur cinquantième anniversaire de mariage.



Lors des obsèques de la grand-mère de Laurent Poursoubire, en juin 2015, plusieurs personnes ont souhaité soutenir l'action de l'APRAT; ainsi nous avons reçu plusieurs dons généreux de membres de la famille de Laurent ou d'amis. Nous sommes très touchés par leur geste généreux et nous leur renouvelons ici toute notre reconnaissance.



2014 et 2015 ont été marquées par de douloureuses nouvelles ; des jeunes AT que beaucoup d'entre vous connaissaient pour les avoir rencontrés avec leurs parents lors des journées des familles de l'APRAT nous ont quittés.



Hugo Naas, le 16 novembre 2014 ; il avait 21 ans. Sa mère a tenu à maintenir ouverte sa page Facebook et vous pouvez la retrouver dans notre groupe APRAT.

Il aimait être avec ses proches et ses amis, la musique et le sport. Ses parents et notamment sa grand-mère soutiennent notre association depuis sa création. Ses parents étaient venus à plusieurs de nos journées des familles. Nous leur renouvelons tout notre soutien et toute notre sympathie.

David Gervasoni, le 25 janvier 2015 ; la maladie a fini par avoir raison de sa soif de vivre. Il aimait les voyages, les paysages méditerranéens de son enfance, l'Italie, la Grèce, il aimait la nature, la mer, la montagne, les arbres, les animaux et en particulier ses amis les chiens qui le lui rendaient bien. Il s'évadait aussi avec la musique classique, l'histoire, l'art mais aussi les romans policiers. Il aimait jouer aux échecs, partager des repas entre amis. Il avait tenu bien qu'alité et profondément affaibli à fêter son 38<sup>e</sup> anniversaire entouré de tous ses proches. Beaucoup d'entre vous l'ont rencontré lors de nos journées des familles et notamment, celle de 2013 à Clermont-Ferrand. Tchao David! Nous pensons très fort à toi et à ta famille.





Georges Aboukhalil, nous a quittés le 2 août 2015 ; il avait 36 ans. Il faisait partie, avec son père Jean (disparu fin août 2009), sa maman Najwa et sa sœur Jana, des fidèles de nos réunions des familles (Nice, Nantes, Luxembourg, Turin, Paris, Clermont-Ferrand) et ce, malgré le handicap et la maladie contre laquelle il se battait depuis plusieurs années. Il tenait à être avec nous encore une fois pour la prochaine réunion des familles qui se tiendra le 21 novembre à Paris.

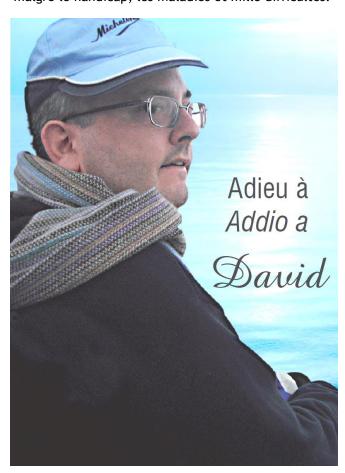
Nous exprimons toute notre sympathie à cette famille qui a rejoint l'APRAT depuis plus de vingt ans et a soutenu chacune de nos actions de manière constante.



#### Par Federico, frère de cœur de David.

Liés tous les deux par une amitié née durant leur enfance en Italie et devenue au fil du temps indéfectible.

David, mon « frère » David était un garçon tenace et, grâce à sa ténacité, il a réussi à vivre une vie intense malgré le handicap, les maladies et mille difficultés.



David était un garçon rigoureux ; il suivait des règles qu'il considérait comme si elles étaient des lois qu'il devait respecter toujours et en toutes circonstances.

David était capable de passions et d'émotions. Nous deux, nous jouions aux échecs ; mais nous n'étions pas de bons joueurs, ni lui, ni moi et, précisément pour cette raison, nos parties étaient enthousiasmantes et amusantes. Je suis sûr, comme c'était le cas pour moi, que David aussi quand il perdait se sentait vexé, y compris pour toute la journée mais s'il gagnait, son cœur se remplissait d'orgueil et de joie.

David avait de nombreux centres d'intérêts : entrer dans sa chambre, dans son bureau et dans son appartement signifiait s'immerger dans Piranèse et ses gravures, dans le golf de Naples au travers de gouaches et d'aquarelles, dans sa passion pour les animaux, en particulier pour les chiens, dans la musique classique, dans ses livres et ses films.

David était très sévère avec lui-même et je dirais même trop sévère mais, en même temps, il était extrêmement généreux avec ceux qu'il avait choisis comme étant ses amis ; ainsi après les repas d'anniversaire toujours parfaits et étudiés dans les moindre détails mais toujours nouveaux, David aimait nous offrir un cadeau en plus : la visite d'un musée, d'un village ou d'une église. Il s'enrichissait et enrichissait ceux qui lui étaient proches.

David, en un mot, était une personne extraordinaire et tout aussi extraordinaire sera son absence.

Federico.

#### POÈMES DE DAVID

MA VIE FUTURE	QUEL GACHIS
Ma vie future	Je nais
sera immature	Avec regrets
Ma vie future	Je vis
sera obscure	sans envie
Ma vie future	Je meurs
va droit dans le mur	Avec bonheur

**FANTOMAS** 

L'AIGLE ROYAL



#### PLUSIEURS DE NOS PUBLICATIONS SONT DISPONIBLES EN VERSION PDF SUR DEMANDE PAR MAIL aprat-aventino@wanadoo.fr

**OU VIA NOTRE SITE INTERNET: aprat.fr** 

#### PROGRESS REPORT

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

#### KINÉSITHÉRAPIE ET A-T

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

#### ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET RÉÉDUCATION

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

#### LES PROBLÈMES DU QUOTIDIEN

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

#### AU CŒUR DE L'EUROPE

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

#### JOURNÉE APRAT 2007 DES FAMILLES A-T

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

#### JOURNÉE APRAT 2009 DES FAMILLES A-T

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

#### JOURNÉE APRAT 2013 DES FAMILLES A-T

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

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

Mini-guide à l'usage des jeunes et des adolescents qui ont l'AT, de leurs frères et sœurs et de leurs camarades Chamalières, décembre 2011

#### ATAXIE-TÉLANGIECTASIE CHEZ L'ENFANT

Guide du diagnostic et des soins (traduction du guide « Ataxia-telangiectasia in children - Guidance on diagnosis and clinical care » publié fin 2014 par l'A-T Society) Chamalières, juin 2015

#### LES ANALECTES DE L'APRAT

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

#### ▶ À VOTRE DISPOSITION :

■ des photocopies d'articles scientifiques dont la synthèse sur l'A-T proposée par Jacques-Olivier Bay (réunion de deux articles scientifiques) :

Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, Rôle du gène ATM dans la prédisposition génétique aux cancers, Bull Cancer 2000 ; 87 (1) : 29-34.

Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Janet Hall, Dominique Stoppa-Lyonnet, Yves-Jean Bignon, Fonctions de la protéine ATM et aspects phénotypiques de l'ataxie-télangiectasie, médecine/sciences 1999 ; 15 : 1086-95.

■ la fiche de recommandations : « Prudence vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants des patients atteints d'A-T et des personnes porteuses hétérozygotes » élaborée par :

Nicolas Foray, radiobiologiste, INSERM CR-U1052 Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Groupe de radiobiologie, bât. Cheney A – 1er étage, 28 rue Laennec, 69008 Lyon,

Michel Bourguignon de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire), BP17, 92260 Fontenay-aux-Roses.

Christine Lamoine, secrétaire de l'APRAT, depuis 1999,

reste à votre disposition pour vos demandes de renseignements et de documentation.

APRAT, L'Aventino, 1 avenue Massenet, 63400 Chamalières, France & Fax n°04.73.37.90.80 aprat-aventino@wanadoo.fr & site internet : aprat.fr



- Le sourire d'Elodie : association AT de Morlaix dans le Finistère lesouriredelodie.free.fr

- Trottinons avec Angelina : association AT de Cras-sur-Reyssouze dans l'Ain trottinonsavecangelina.fr

AT-Society: association AT britannique atsociety.org.uk

Gli Amici di Valentina : association AT italienne de Grugliasco (Torino) gliamicidivalentina.eu

- *Noi per Lorenzo* : association AT Italienne de Vérone noiperlorenzo.it

- AIP : association Italienne des déficits immunitaires de Brescia aip-it.org

- AEFAT: association AT espagnole aefat.es

- HAJAR : association marocaine des déficits immunitaires hajar-maroc.org

AT Children's Project: association américaine, Floride atcp.org



APPEL DEPUIS L'ÉTRANGER =FAIRE PRÉCEDER L'INDICATIF: 00.33

#### F ÉCOUTE MÉDICALE :

● Pr. Jacques-Olivier Bay : Tél. 04.73.75.00.74

jobay@chu-clermontferrand.fr

Hémato-oncologue au CHU de Clermont-Ferrand, il est toujours disponible pour répondre aux questions des familles et des professionnels de santé qui s'occupent de personnes AT.

● Dr. Jean-Michel Pedespan : Tél. 05.56.79.56.41

FAX. 05.56.79.60.54

 $jean-michel.pedespan@\,chu-bordeaux.fr\\$ 

Neuropédiatre au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin), il suit plusieurs enfants AT et est disponible pour répondre à toutes vos questions.

#### **F** AIDE PSYCHOLOGIQUE

● DR. RENÉ CASSOU DE ST-MATHURIN TÉL.05.46.99.22.89

renecassou@gmail.com

médecin pédopsychiatre à La Rochelle, est prêt à discuter avec les familles et à partager son expérience de parent.

#### SCOLARITÉ

• ROLAND LABRANDINE TÉL.04.73.62.88.38 / 06.08.63.61.88

labrandine@wanadoo.fr

ancien Directeur des classes spécialisées de l'Education Nationale, a suivi, pendant 14 ans, l'intégration scolaire d'un jeune AT (du CM1 à l'Université). Il est disponible pour dialoguer à propos de ce parcours pédagogique réussi.

#### SITE INTERNET DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR RICHARD GATTI

À l'UCLA, source d'informations pour les patients AT et leurs familles, les médecins, les chercheurs et toutes les personnes intéréssées

#### **MALADIES RARES INFO SERVICES**

Plateforme Maladies Rares – Hôpital Broussais – 102, rue Didot, 75014 PARIS Numéro Azur : 0 810 63 19 20 - info-services@maladiesrares.org

**ORPHANET**: www.orpha.net

#### Association Connaître les syndromes cérébelleux (C.S.C) :

Cécile HUCHET, CSC MAISON DES ASSOCIATIONS DU XVème 22 rue de la Saïda, 75015 PARIS e-mail. cscpresidence@gmail.com site. www.csc.asso.fr

#### Association Française pour l'Ataxie de Friedreich (A.F.A.F.) :

Juliette DIEUSAERT, 12 place Brisset, 02500 HIRSON Tél.03.23.58.61.65 e-mail. contact@afaf.asso.fr site www.ataxie.com

#### FÉDÉRATION DES MALADES ET HANDICAPÉS : www.fmh.asso.fr

#### LES ANALECTES DE L'APRAT

**JUIN 2015** 

Bulletin tiré et diffusé à 300 exemplaires