

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: Ivlg: 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'immunodéficiência, 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'immunodéficiência 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 connexions 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 connexions entre les neurones présents.

La néerlandaise Mirjam van de Burg a parlé ensuite de l'**immunodéficiência**. 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'immunodéficiência 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 recombinaisonnés 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 immunodéficiences 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 immunosuppresseurs 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 surcroît 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.