

Le messenger

La Lettre de liaison des patients atteints de Déficiences Immunitaires Primitives N° 3 - juin 2003

Le mot du président



Améliorer le dépistage ; offrir à chaque malade la qualité des soins et l'accompagnement humain auxquels il a droit ; donner une impulsion

décisive à la recherche... Comment ne pas souscrire pleinement aux ambitions affichées par le Président de la République lors de sa présentation du plan cancer à l'Elysée, le 24 mars dernier ? Comment ne pas y voir aussi les besoins de tous les patients qui souffrent d'une maladie où le pronostic vital est en jeu ? Représentant IRIS, j'ai été frappé de constater à quel point les thèmes abordés à propos du cancer faisaient écho à nos préoccupations.

Sans détour, le chef de l'Etat a évoqué la souffrance des malades, de leurs proches mais aussi de ceux qui les soignent "si forte qu'elle éteint les mots", la nécessité de "rendre la société plus humaine, plus solidaire face à cette maladie."

Prônant une coordination des soins, une prise en charge pluridisciplinaire, la mise en place de réseaux et de pôles de référence, il a appelé à "dépasser les cloisonnements artificiels et parfois les esprits de chapelle."

Rappelant l'aspiration des patients à vivre le plus normalement possible, il a exprimé sa volonté de leur offrir "plus de souplesse dans les prises en charge" à travers l'hospitalisation de jour ou à domicile. Il a également fait part de son souci d'améliorer la vie quotidienne des malades, "en combattant les discriminations au travail et dans l'accès aux prêts et aux assurances." Saluant les associations présentes, le chef de l'Etat a affirmé sa volonté de les soutenir.

Les points cités et bien d'autres s'inscrivent dans le droit fil de l'action menée par IRIS. Un appui des pouvoirs publics serait un plus : incontestablement !



PLEIN FEU

Verdun, avril 2003, les Bouill'ry : premier crû



Les Bouill'ry : une forme d'échange sur le mode : " Je te donne..., tu me donnes... "

Depuis plusieurs années, IRIS organisait un spectacle en direction des familles, avec l'appui d'une section BTS assistant de direction. Une forme de recueil de fonds, bien classique en somme, et qui, tout en mettant à l'honneur des talents locaux, offrait à l'association l'occasion de faire parler d'elle. En 2003 pourtant, décision est prise de passer à la vitesse supérieure. Sous l'impulsion de Maryvonne Collignon et Martine Rembert, administratrices d'IRIS. Baptême du feu et premier succès.

L'idée est simple : mettre en place un véritable festival du spectacle enfantin afin d'offrir aux enfants de la ville et des environs un accès à diverses formes d'expression artistique. Dans le même temps, présenter l'association, proposer aux enseignants qui le souhaitent un travail en classe sur l'enfant hospitalisé et recueillir des fonds réservés en grande partie à l'aide aux familles en greffe. Une forme d'échange sur le mode : "Je te donne..., tu me donnes..." Les "Bouill'ry" sont nées.

Mais ... entre dire et faire, il y a la mer !

"Sur le plan de l'organisation, nous nous sommes jetées à l'eau, se rappelle Martine Rembert, il fallait tout mener de front, le montage du budget et la recherche de financements, les rencontres avec les enseignants, la recherche de professionnels du spectacle, mais aussi de salles."

Côté écoles, Maryvonne Collignon n'est pas trop inquiète. Enseignante elle-même, elle sait que "l'offre culturelle en direction des enfants et particulièrement des tout petits est insuffisamment diversifiée". Epaulées par des élèves de BTS et leurs enseignantes qui ont donné de leur temps sans compter, les Bouill'ry prennent forme et se finalisent en une semaine de festival, où plus de 3000 enfants et 500 adultes assistent avec bonheur aux 9 spectacles proposés (soit 20 séances) : musique, conte, théâtre et magie (blanche, bien sûr !)

Un bilan positif à plusieurs égards...

"C'est une grande satisfaction tous ces enfants, tous ces gens qui se sont mobilisés autour d'IRIS", remarque Martine Rembert.

"La semaine s'est bien passée, confirme

IRIS au congrès de la Société Française de Pédiatrie (SFP)

La place des patients dans les congrès médicaux n'est pas une chose commune en France. Aussi remercions nous chaleureusement le Pr. Danièle Sommelet, présidente de la SFP, d'avoir permis à IRIS de tenir un stand durant les 3 jours du congrès. Cette présence a permis de prendre contact avec de nombreux pédiatres, personnels soignants, infirmiers hospitaliers ou en PMI, qui se sont souvent montrés intéressés par la cause, ainsi que des laboratoires dans les domaines des antibiotiques, des vaccins et des hormones de croissance. Les 10 signes cliniques d'alerte étaient à l'honneur, IRIS poursuivant par ce type d'action son objectif de sensibilisation à l'existence des DIP et d'amélioration du diagnostic. n

Projet d'affiche

Le souci d'IRIS de remercier les donneurs de sang prend corps, l'affiche est quasiment sous presse. Elle agrémentera les espaces d'accueil des donneurs de portraits d'enfants qui reçoivent des immunoglobulines : sourire aux lèvres, merci dans les yeux.

Merci au LFB pour soutien financier et aux familles et enfants, adhérents d'IRIS, qui ont accepté de se prêter au jeu du portrait n

Enquête Ig, c'est parti !

L'enquête conduite par IRIS sur le traitement substitutif par Ig suit son cours. Fin mai, 76 questionnaires étaient retournés à l'association. Ce score très encourageant appelle à repousser le délai initial jusqu'à début septembre. Rappelons que cette enquête, dont IRIS assure la totale maîtrise d'ouvrage, a reçu le soutien financier du laboratoire Octapharma. n

=> Si vous n'avez pas participé à cette enquête, demandez le questionnaire à IRIS ou téléchargez le sur Internet.

=> Parlez en également à votre médecin qui connaît peut-être d'autres patients concernés

TV pour Necker

En 2002-2003, IRIS a offert au total 19 combinés TV-magnétoscopes au nouvel hôpital de jour de l'hôpital Necker, ainsi que 20 télécommandes pour le service d'immuno-hématologie. C'est une satisfaction pour l'association que d'avoir pu répondre à cette demande de l'hôpital car les TV et jeux vidéo sont très importants pour les enfants hospitalisés. n

Année internationale du handicap

Suite au projet déposé, IRIS a été labellisée pour l'utilisation du logo officiel de l'année internationale du travail. En revanche, elle n'a pas reçu d'appui financier pour son action. Difficile aujourd'hui de faire reconnaître comme handicapantes des maladies qui, bien que très graves, ne se laissent pas toujours voir... n

Bouill'ry Verdun : premier crû (suite)



Finale au théâtre : les enfants remercient les collectivités locales, et les entreprises qui ont apporté leur soutien financier

Mais déjà des projets pour l'an prochain

La satisfaction suite à ce coup d'essai est la meilleure motivation pour engager la suite. Alors la version 2004 ? "Nous travaillons d'ores et déjà à la programmation de l'an prochain, affirme Maryvonne Collignon. En effet, nous souhaitons introduire de nouveaux genres et notamment du théâtre. Par ailleurs, nous étudions un partenariat avec

%% Suite de la page 1 %%

Maryvonne Collignon. Bien sûr, il y a eu des imprévus, il a fallu s'adapter, faire preuve de diplomatie, mais dans l'ensemble, cela reste un grand moment."

Nos intervenantes se remémorent en souriant les échanges avec les enfants dans les classes pour expliquer IRIS et la maladie : "Les enfants ont de nombreuses questions très concrètes sur la vie quotidienne à l'hôpital, expliquent-elles, la vie dans une chambre stérile : comment on mange, comment on fait pipi. Si on a des piqûres, si cela fait mal..." A la question : "De quoi auriez-vous le plus besoin si vous étiez hospitalisé ?", la réponse la plus fréquente était "maman et papa". Parfois, leurs propos les prennent aussi par surprise... et les laissent sans voix : "Il faut peut-être pas trop s'en occuper car s'ils meurent, on a trop de chagrin." Les enfants construisent aussi des parallèles et évoquent un enfant handicapé et les mesures qu'il conviendrait de prendre à l'école. La démarche est intéressante, et à privilégier en classes de CM.

Par ailleurs, le résultat est aussi très positif pour la notoriété de l'association dans la région. Les Bouill'ry ont permis à IRIS de se faire connaître, à travers une démarche créative, par les institutions scolaires, les collectivités locales, les entreprises, qui ont été sensibles à la cause et ont souvent accepté d'y apporter un soutien financier. A tel point, qu'IRIS retire un bénéfice (encore provisoire) de 8 127 euros dès cette première mouture. Que tous soient d'ailleurs remerciés ici.

Mélimômes, un festival de la ville de Reims, voisine." "Nous souhaitons également élargir le festival, car plusieurs villages se sont montrés intéressés pour accueillir des spectacles chez eux", poursuit Martine Rembert.

Mais leur grand vœu, à toutes deux, c'est que les Bouill'ry aient des frères et sœurs et deviennent un label à disposition de tous les adhérents d'IRIS qui souhaitent monter un spectacle ou un mini festival : 1 ou 2 jours, pour commencer !

Par ailleurs, le laboratoire LFB, qui a soutenu le festival en déléguant 2 personnes pour un reportage filmé et photographique, étudie avec IRIS les possibilités de créer ce festival (sur Lille ?) avec l'engagement de son personnel.

Le laboratoire Octapharma a également apporté son soutien financier à l'initiative. n



=> Si vous souhaitez mettre en place une initiative analogue dans votre ville, Martine Rembert et Maryvonne Collignon peuvent vous apporter les conseils suite à leur expérience.

Déficits de l'immunité humorale : le livre du colloque



En Janvier 2002, le laboratoire LFB, les Pr. Alain Fischer et Olivier Hermine ainsi qu'IRIS organisaient le premier colloque sur les déficits immunitaires en lymphocytes B. Le livre qui rassemble les exposés des intervenants vient de paraître et propose une approche pluridisciplinaire comme l'indiquent les chapitres :

- 4 Déficits immunitaires B
- 4 Pathologie pulmonaire
- 4 Pathologie ORL
- 4 Pathologie du tube digestif
- 4 Complications ostéo-articulaires
- 4 Antibiothérapie

- 4 Traitement substitutif par immunoglobulines humaines
- 4 Manifestations systémiques et pathologie lymphoproliférative. n

=> Il est possible de se procurer ce livre en faisant la demande à IRIS, contre un règlement par chèque de 10 euros incluant les frais d'expédition.

Nancy, 22 mai : 1^{er} Congrès régional d'IRIS



De g à d. : Alain Fischer (Necker), Marianne Debré (Necker), Jean-Louis Stéphan (St-Etienne), Francis Rembert, A Fischer, Pierre Bordigoni (Nancy), desadhérents d'IRIS, Jean Donadieu (Hôpital Trousseau), d'autres adhérents d'IRIS

Le 22 mai, IRIS a tenu son premier congrès régional au musée des Beaux Arts de Nancy. La date choisie coïncidait avec l'organisation du congrès national de la Société Française de Pédiatrie à Nancy. Afin d'informer les médecins de l'organisation de son congrès, IRIS a réalisé un mailing ciblant dans le grand quart Nord-Est (Alsace, Lorraine, Nord-Pas-de-

Calais, Champagne-Ardenne, Franche Comté, Bourgogne) les pédiatres hospitaliers, les praticiens de médecine interne et divers spécialistes, les pédiatres de ville ainsi que les généralistes de l'agglomération nancéenne. Outre l'invitation au congrès, les destinataires ont reçu "les 10 signes cliniques d'alerte".

IRIS a eu de nombreux feedbacks des médecins qui, s'ils ne

pouvaient venir, souhaitaient mieux connaître l'association ou être destinataires de ses travaux. Le congrès s'est ensuite tenu devant une assemblée d'une soixantaine de patients, médecins, et personnels soignants.

Merci aux intervenants pour leurs exposés : Alain Fischer (Necker) sur les DIP et la thérapie génique, Pierre Bordigoni (Nancy)

sur les greffes, Marianne Debré (Necker) sur les Ig, Jean-Louis Stéphan (St-Etienne) sur l'antibiothérapie, Jean Donadieu (hôpital Trousseau) sur les neutropénies.

Cette opération a reçu le support financier du laboratoire Baxter dans le cadre du programme d'amélioration du diagnostic des DIP de la Jeffrey Modell Foundation. n

Donner son sang : pourquoi, pour qui ?



aux différents types de dons, aux médicaments que l'on fabrique à partir du sang et au besoin souvent vital qu'en ont les patients. En attendant le lendemain, journée de collecte. n

=> Francis Rembert était présent à l'assemblée générale Lorraine-Champagne de la Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles. En présence du président national José Coll, des présidents départementaux et de nombreuses personnalités, il a remercié les donateurs et expliqué la valeur du don de plasma qui permet la fabrication des Ig vitales pour de nombreux DIP.

Donner son sang est un acte généreux. Mais la motivation de cet acte ne repose-t-elle pas aussi dans le fait de mieux comprendre les raisons et le but d'un tel geste ? C'était le sens de la présence de Maryvonne Collignon et Martine Rembert à une réunion d'information d'élèves majeurs sur le don de sang, de plasma, de plaquettes et de moëlle osseuse. Cette rencontre, organisée par l'infirmière du lycée Marguerite de Verdun et le comité d'éducation à la santé et à la citoyenneté de l'établissement, a été l'occasion de sensibiliser les jeunes

Marseille : journée des associations

La ville de Marseille organise chaque année une journée où elle met à l'honneur les associations liées au handicap et à la santé. Anne-Marie Ventoso, adhérente d'IRIS, représente l'association pour la troisième année. "Je me régale à faire cela, s'exclame t-elle, il y a de nombreux stands d'associations et d'institutionnels (Cpam, Cotorep, ...) et on y voit une foule de gens. Cette année, nous avons eu la visite de nombreuses écoles (infirmières, kyné, BTS médico-sociaux) qui témoignent toujours d'une grande disponibilité et d'un vif intérêt pour nos maladies. C'est d'autant plus important, que ce sont généralement les personnels hospitaliers qui suivent au quotidien les patients !" La prochaine journée est déjà programmée en Octobre prochain, avec une volonté affichée des organisateurs de toujours faire



Anne-Marie Ventoso, adhérente d'IRIS

mieux ... Tant dans la présence associative que dans les animations : des artistes locaux égaient ce qui pourrait n'être qu'une manifestation un peu terne, quand des conférences apportent de nombreux éclairages aux participants. n

=> Si vous aussi, vous souhaitez assurer la présence d'IRIS dans une manifestation analogue dans votre ville : parlez nous en.

Comité de pilotage sur l'approvisionnement en immunoglobulines

Un "comité de pilotage en charge des approvisionnements en immunoglobuline humaine normale" vient d'être mis en place à l'initiative du Dr. Françoise Rossi de l'Afssaps. Il est composé de représentants de la DGS, de la DHOS, des pharmacies hospitalières (AP/HP, Lyon, Marseille), du CEDIT*, d'IRIS, de l'Ordre des pharmaciens, du syndicat de pharmaciens hospitaliers (SNPHPU).

Ordre du jour de la première réunion, le 26 mai 2003 :

- 4 Description du système de régulation des approvisionnements en facteurs de la coagulation
- 4 Bilan des données des laboratoires sur les approvisionnements du territoire dans les différentes spécialités d'immunoglobuline humaine normale
- 4 Opportunité d'une collecte des données de consommation et de

stocks hospitaliers en dehors d'une situation de pénurie

- 4 Rôle des différentes représentations
- 4 Fréquence des réunions de ce comité de pilotage.

Après la présentation des participants, les débats ont porté sur la méthodologie à utiliser pour anticiper une tension grave dans les approvisionnements. Un travail avec les laboratoires fabriquant les Ig semblant notamment nécessaire.

Le groupe a par ailleurs jugé souhaitable d'établir une hiérarchie des indications à mettre en œuvre en cas de crise avérée. IRIS, pour sa part, souhaite que la comité fonctionne afin de prévenir les risques de crise. n

* Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques

=> Prochaine réunion, d'ici la fin de l'année.

INTERNATIONAL

Réaction d'IRIS à l'instance de régulation américaine

Lors de l'observation de la seconde complication dans l'essai de thérapie génique, les scientifiques français ont informé, comme il est d'usage, les instances de régulation française (AFSSAPS) et américaine (RAC). Dans le même temps, ils demandaient 15 jours de délais avant que l'information ne soit communiquée aux médias afin de pouvoir informer les familles des autres enfants traités par thérapie génique dans de bonnes conditions. La RAC n'a pas respecté cet embargo. L'information est donc sortie dans les médias, provoquant la colère et la consternation de l'équipe de scientifiques.

IRIS a manifesté son indignation en adressant au responsable de la RAC un courrier dont nous re prenons quelques extraits ici.

“Imaginez ! Vous pourriez apprendre dans le journal que votre propre enfant peut mourir !

(...) IRIS veut exprimer une ferme protestation contre les méthodes utilisées par la RAC (...). Comment le respect de ces patients et de leurs familles peut-il ne pas être une priorité absolue : notamment sur l'urgence de l'information ?

Les patients et les médecins font un gros travail pour construire entre eux une relation de confiance. C'est une longue route pour y parvenir, et une route fragile qui peut être compromise par des actions telles que celles de la RAC.

Nous voulons exprimer nos regrets aux familles concernées par cet essai pour toute l'anxiété générée par cette situation et les assurer de notre plus chaleureux soutien.

Nous voulons aussi assurer de notre soutien les équipes des Pr. Marina Cavazzana-Calvo et Alain Fischer, saluer les résultats remarquables qu'elles ont obtenus jusqu'à présent et leur demander de persévérer dans leurs efforts ... Malgré tout. (...)" n

La thérapie génique de DIP par le Pr. Alain Fischer

Suite à la complication intervenue dans les traitements de DIP par thérapie génique, le Pr. Alain Fischer fait un point de situation pour “Le Messager”.

Dix nourrissons atteints de déficits immunitaires combinés sévères liés à l'X (DICS-X) ont été traités par thérapie génique au cours de ces quatre dernières années. Le traitement consiste en l'infection de cellules prélevées dans la moëlle osseuse, par un rétrovirus contenant une copie normale du gène muté dans cette maladie ("γc"). Cette infection s'effectue "ex-vivo", au laboratoire et nécessite 4 jours. Les cellules sont ensuite réinjectées aux patients par voie intraveineuse. Une équipe britannique a entrepris depuis 2 ans un traitement similaire chez trois patients. Neuf des dix patients que nous avons traités (ainsi que les trois patients anglais) ont bénéficié de ce traitement puisque celui-ci a permis de voir se développer les lymphocytes manquants : essentiellement les lymphocytes T et ainsi une immunité efficace contre les différents types de micro-organismes. Cela permet à ces enfants de vivre normalement.

Deux d'entre eux ont cependant développé une complication du traitement environ 3 ans après la réalisation de celui-ci : il s'agit d'une prolifération non contrôlée de lymphocytes T. Ces cellules se sont accumulées dans la moëlle osseuse, le sang et la rate. De ce fait, un traitement par chimiothérapie renforcée d'une greffe de moëlle osseuse chez le premier patient ont été entrepris. Le résultat en est satisfaisant puisqu'aujourd'hui ces deux enfants vont bien. On ne peut toutefois pas encore parler de guérison.

Quel est le mécanisme de cette complication ?

Le rétrovirus utilisé pour apporter le "gène thérapeutique γc" fonctionne en induisant l'insertion de son matériel génétique (dont le gène γc) dans le génome des cellules traitées. C'est ainsi que le gène γc devient part du génome de la cellule et restaure une fonction absente. Cependant ce rétrovirus peut s'insérer dans toute région active du génome, c'est-à-dire où un gène est en train d'être transcrit en ARN messenger. Parmi ces régions "actives", certaines contiennent des gènes dont l'expression s'éteint dans des cellules matures comme le sont les lymphocytes T. C'est auprès de l'un de ces gènes, appelé LMO-2, que le rétrovirus s'est inséré dans des cellules des deux patients. La conséquence en est l'induction permanente de l'expression (c'est-à-dire la transcription en ARN messenger et la fabrication de la protéine correspondante). La persistance anormale dans ces cellules de la protéine LMO-2 provoque la prolifération de ces cellules. Il faut cependant que surviennent d'autres modifications secondaires du génome pour que ces cellules prolifèrent de façon incontrôlée.

Le risque de cette complication a été sous-estimé car, au cours des tests pré-cliniques effectués notamment dans des expériences chez des souris,

elle n'a jamais été observée. Il en est de même à ce jour des autres essais cliniques. Cela suggère que des facteurs propres à cette maladie (DICS-X) et à l'âge des enfants traités (il s'agit des deux plus jeunes) interviennent pour augmenter significativement ce risque.

Notre hypothèse de travail envisage que la maladie et l'âge se conjuguent pour augmenter la proportion de cellules dans la moëlle osseuse de ces enfants "à risque" pour une intégration du rétrovirus proche d'un gène "dangereux".

Nous testons aujourd'hui cette hypothèse en cherchant à reproduire ce phénomène dans des souris génétiquement modifiées qui expriment de façon permanente –et donc pathologique– le gène LMO-2. Un tel modèle permettra ensuite de tester les conséquences de modifications du rétrovirus vecteur, destinées à réduire le risque de survenue de cette complication. Le principe consiste à réduire la faculté des éléments génétiques du rétrovirus à activer l'expression d'un gène adjacent et à ajouter éventuellement un second gène qui permettrait une destruction de la cellule par un médicament si elle devenait anormale.

L'efficacité démontrée de la thérapie génique du DICS-X, qui paraît supérieure (avec un recul de 4 ans) à celle de la greffe de moëlle osseuse pour les patients n'ayant pas de donneur HLA identique, incite, bien sûr, à poursuivre le développement de son utilisation. Les difficultés rencontrées –à priori inattendues (cf plus haut)– ne sont pas de nature à remettre en cause notre programme de recherche sur la thérapie génique des DICS. Par contre, elles l'infléchissent, nous devons tenir compte de la survenue de cette complication pour modifier (un peu) la stratégie utilisée afin de la rendre plus sûre tout en conservant son efficacité. C'est à quoi nous nous employons (ainsi que beaucoup d'autres équipes dans le monde).

Notre objectif reste à terme l'extension de l'utilisation de ce traitement à plusieurs formes de DICS et ensuite à d'autres déficits immunitaires. L'AFSSAPS, l'agence réglementaire française, est régulièrement informée de ces développements. C'est elle qui, en dernier ressort, jugerait de la possibilité de reprendre les essais thérapeutiques lorsque nous le proposerons dans un délai qui ne peut encore être déterminé.

Je profite de ce texte pour rendre hommage au nom de toute notre équipe aux familles concernées directement par cet essai de thérapie génique.

Intelligence, lucidité, courage et sensibilité sont les mots qui viennent à l'esprit pour caractériser leur attitude. Je les en remercie. n



La granulomatose septique chronique (GSC)

La granulomatose septique chronique est un déficit immunitaire primitif caractérisé par des infections graves et répétées. C'est une maladie génétique rare dont l'incidence* est estimée entre 1/250 000 et 1/750 000. Elle représente donc en moyenne 2 nouveaux cas par an.

Les signes de la maladie apparaissent très précocement : dans 70 % des cas avant 1 an, rarement à l'âge adulte. Elle se traduit, dès le plus jeune âge, par des infections sévères et récidivantes, avec fréquemment des foyers infectieux granulomateux, cutanés ou ganglionnaires (adénites), et des localisations viscérales diverses (pneumopathie, ostéoarthrite, abcès hépatiques). Pour autant, elle présente, selon les patients, des manifestations très diverses tant dans leur expression que dans leur gravité.

Les causes de la maladie

Elle est due à un défaut de fonctionnement des neutrophiles qui n'assurent plus leur rôle dans la lutte contre les bactéries, les champignons, Les globules blancs du sang, qui sont produits dans la moëlle osseuse et passent dans le sang afin de combattre les infections, sont de deux types : les lymphocytes qui s'attaquent aux virus et les neutrophiles (ou granulocytes ou polynucléaires neutrophiles) qui s'intéressent aux bactéries et aux champignons.

Les neutrophiles ont la propriété d'englober les bactéries et les champignons : c'est le phénomène de phagocytose. Ensuite, grâce à la stimulation d'un système enzymatique multiprotéique, la NADPH

oxydase, ils acquièrent la capacité de tuer les micro-organismes préalablement endocytés. Dans la GSC, la NADPH oxydase est absente ou non-fonctionnelle et les cellules du patient sont incapables de détruire les bactéries et champignons phagocytés.

La transmission de la maladie

La GSC présente deux modes d'hérédité : dans la forme liée à l'X (70 % des cas), seuls les garçons sont atteints, les filles pouvant être vectrices. Les formes autosomales récessives sont rares et concernent les patients des deux sexes.

La recherche de la mutation génique responsable de la maladie est primordiale pour le conseil génétique et pour pouvoir proposer aux familles des diagnostics anténataux précoces sur prélèvements foetaux.

Le diagnostic biochimique fonctionnel et moléculaire est réalisé par deux laboratoires référents en France.

(voir notre article p 6)

Les traitements

Le traitement actuel des GSC repose essentiellement sur une prophylaxie antimicrobienne et antifongique. L'injection d'interféron γ en sous-cutané augmente la résistance aux infections. Les greffes allogéniques* de moëlle donnent de bons résultats, mais leur utilisation

reste encore limitée aux cas sévères. Un essai de thérapie génique en 1997 a ouvert la voie de la recherche sur ce type de traitement.

Le pronostic

Le pronostic de la granulomatose septique chronique a été considérablement amélioré depuis une vingtaine d'années. Actuellement, environ 50 % des patients traités avant 1989 sont vivants à l'âge de 10 ans, avec très peu de décès ultérieurement et ceci quel que soit le type de GSC. Cette amélioration du pronostic est due à plusieurs facteurs, notamment une prise en charge plus précoce et plus agressive des infections fongiques, mais également à l'utilisation prophylactique au long cours de médicaments.

Cette survie prolongée a une conséquence importante. Les patients, devenus adultes, sont ensuite pris en charge par des médecins d'adultes. L'expérience acquise par les pédiatres de l'unité d'immuno-hématologie tout au long des années passées au côté des enfants atteints de GSC doit absolument être transmise aux médecins d'adultes qui vont traiter ces patients qui souffrent de pathologies inhabituelles.n

Article rédigé avec l'aide du Dr Mouy, pédiatre attaché à l'hôpital Necker

* voir définitions p 9

Recherche : 91 cas de GSC examinés de près

Richard Mouy est pédiatre attaché à l'unité d'immuno-hématologie de l'hôpital Necker à Paris. Fort de 20 ans passés auprès d'enfants atteints de GSC, il dispose du recul et d'un nombre de cas suffisants pour permettre un travail de recherche sur cette maladie qui offre un spectre de gravité très large.

" Il s'agit d'une étude rétrospective des 91 dossiers d'enfants passés à Necker, explique Richard Mouy. Le but est de faire le bilan d'enfants qui ont été suivis de manière homogène, par la même équipe, avec la même philosophie de traitement, la même approche des problèmes. Il existe en effet des études analogues conduites aux Etats-Unis ou en Europe, mais qui mêlent des patients issus de différents centres et de différents pays qui n'ont pas eu la même prise en charge thérapeutique. "

L'étude poursuit trois objectifs.

4 Faire le bilan de la prophylaxie* antibactérienne (par Triméthoprim Sulfaméthoxazole) et antifongique*

(par itraconazole, essentiellement contre l'aspergillose). " Il s'agit de voir comment évolue, pour un patient, le nombre d'infections au fil du temps afin d'évaluer si la prophylaxie dans ces deux domaines reste aussi efficace où si elle s'épuise. Dans ce domaine, nous disposons de données depuis 1985. "

4 Observer la survenue de granulomes*.

" Aujourd'hui, les patients vivent plus longtemps, aussi avons-nous la possibilité d'observer l'apparition de granulomes, d'en définir la localisation. Le traitement unique contre ce phénomène est la cortisone. "

4 Établir s'il existe une corrélation entre les différentes formes de granulomatoses et leur sévérité. " Compte tenu du nombre encore relativement faible de patients concernés par notre étude, conclut Richard Mouy, il me semble peu probable d'établir un lien entre la forme de granulomatose et sa sévérité. Pour certaines équipes, les formes liées à l'X seraient plus sévères que les formes autosomales récessives. Toutes les équipes ne font pas ce constat et ce n'est notamment pas notre expérience à Necker. "

Les travaux du Dr Richard Mouy touchent à leur fin et donneront lieu prochainement à la publication d'un article. n

Questions au Pr. Pierre Bordigoni (CHU Nancy)

Pr Bordigoni, vous avez greffé, avec succès, des patients atteints de GSC. Pouvez-vous préciser quel type de patients sont concernés ?

La greffe de CSH* est en effet une indication dans la GSC. A ce jour, environ 30 patients atteints de cette maladie ont été greffés dans le monde. Le plus souvent pour les conséquences de la présence de granulomes notamment pulmonaires ou digestifs ou en cas d'aspergillose. Les meilleures conditions pour la réussite de la greffe résident essentiellement dans 3 facteurs : le jeune âge (moins de cinq ans), un donneur HLA identique, et le contrôle de l'infection avant greffe.

Les indications actuelles de la

greffe sont les suivantes :

- 4 Patient ayant des difficultés à se soumettre régulièrement à son traitement,
- 4 Accès aux soins adéquats,
- 4 Infections sévères récurrentes (mycoses) malgré une prophylaxie* correcte,
- 4 Séquelles inflammatoires "débutantes" digestives (avec ou sans colopathie inflammatoire) ou aux poumons, assorties d'une cortico-dépendance,

Quel recul a-t-on aujourd'hui sur cette thérapeutique appliquée à la GSC ?

Nous disposons des résultats présentés par le Dr. RA Seger (hôpital de Zurich) en 2002 au congrès de l'ESID (European Society of Immunodeficiency). (Voir tableau ci-dessous). On constate que sur les 26 patients concernés, ceux qui

n'avaient pas d'infections réfractaires avant la greffe survivent tous. Dans tous les cas, il est essentiel de bien choisir le moment et l'état général dans lequel se trouve le patient avant de procéder à une greffe.n

* voir définitions p 9



Pr. Pierre Bordigoni, CHU Nancy

Résultats des transplantations de CSH*

| Facteurs de risque | Nbre | Caractéristique HLA* du donneur | Evolution |
|----------------------------|-----------|---------------------------------|------------------------------|
| Aucun (infections) | 11 | HLA-identiques | 11 favorables |
| Granulomes poumons | 5 | HLA-identiques | 4 favorables |
| Colopathies inflammatoires | 2 | HLA-identiques | 2 favorables |
| Mycoses | 8 | HLA-identiques | 4 favorables, 4 défavorables |
| TOTAL | 26 | HLA-identiques | 84 % favorables |

Les laboratoires d'analyse moléculaire

Etablir le diagnostic d'un DIP, rechercher le gène muté ... C'est la mission du laboratoire d'immunologie de l'hôpital Bichat à Paris et du laboratoire d'enzymologie du CHU de Grenoble. Ils explorent les fonctions des neutrophiles qui, quand elles sont altérées, sont la cause, entre autres maladies, de la GSC. Les docteurs Sylvie Chollet-Martin et Marie-José Stasia ont fait du diagnostic de la GSC leur spécialité.

Face à des patients hospitalisés pour des infections sévères récidivantes, les cliniciens s'orientent vers un déficit immunitaire. " Quand le dysfonctionnement suspecté est celui des polynucléaires neutrophiles, nous recevons alors un appel téléphonique, déclare Sylvie Chollet-Martin. Nous donnons un rendez-vous rapide pour la réception d'un prélèvement sanguin du patient. " Il est souhaitable que le sang voyage le moins longtemps possible pour qu'il ne se produise pas d'altération des cellules. Les premiers tests sont assez simples : le sang est mis en présence d'extraits microbiens et l'on regarde comment les neutrophiles réagissent. " Notre rôle consiste aussi à rechercher une déficience sur l'une des fonctions du neutrophile, explique Marie-José Stasia, ce qui nous orientera vers la maladie en cause. En effet des maladies comme le syndrome de Buckley, le syndrome de Wiskott Aldrich ont également pour cause le dysfonctionnement de certaines fonctions du neutrophile. " Le diagnostic fonctionnel de GSC posé, on procède à la recherche du type de la maladie. En effet, 4 gènes différents peuvent être impliqués, ce qui conduit à des modes de transmission différents. L'un est lié au chromosome X et représente en moyenne 60

à 70% des cas connus, l'autre est autosomal récessif et représente les 30 à 40 % restants. " Il s'agit alors de définir la localisation de la mutation dans le gène déficient et là, les choses se compliquent, reconnaît Marie-José Stasia. En effet, en dehors d'une forme où la localisation est connue, pour les autres, il faut la rechercher dans tout le gène. " Le fait de connaître l'anomalie dans le gène permettra ensuite de procéder à l'étude familiale (auprès des frères et sœurs, oncles, tantes, cousins, cousines) pour repérer les individus porteurs de la mutation et éventuellement proposer un diagnostic anténatal en cas de nouvelle grossesse.

" Nous sommes souvent amenés à expliquer cette maladie aux familles, ses modes de transmission, et pourquoi les polynucléaires neutrophiles ne remplissent pas leur rôle de destructeur des bactéries, poursuit Sylvie Chollet-Martin : il est important d'en parler, ce d'autant que la GCS présente une très vaste palette de cas qui vont du bébé très malade dès la naissance à l'adulte sans symptôme. Nous étudions en moyenne 10 enfants par semaine suspects de DIP. Cependant, les résultats sont souvent normaux. Ce qui est décevant pour tout le monde, car le patient souffre d'infections sévères, et présente certainement un problème dans son immunité que l'on ne sait pas encore identifier avec nos connaissances actuelles. "n



Dr. Sylvie Chollet-Martin Hôpital Bichat - Paris



Dr. Marie-José Stasia CHU Grenoble

Les différentes formes de GSC

| Dénomination affectée | Gène | Protéine | Mode de transmission | Chromosome porteur du gène | Fréquence % |
|-----------------------|-------|----------|----------------------|----------------------------|-------------|
| CGDgp91 | CYB B | gp91phox | Liée à l'X | Xp21.1 | 60 à 70% |
| CGDp22 | CYB A | p22phox | Autosomale Récessive | 16q24 | 5 % |
| CGDp67 | NCF 2 | p67phox | Autosomale Récessive | 1q25 | 5 % |
| CGDp47 | NCF 1 | p47phox | Autosomale Récessive | 7q11.23 | 30 à 40% |

Laboratoires effectuant le diagnostic en France

Laboratoire d'Enzymologie D.B.P.C.
CHU A. Michallon B.P. 217
38043 Grenoble Cedex 09
Tel : 04-76-76-54-83
MJStasia@chu-grenoble.fr

Laboratoire d'Immunologie CHU X. Bichat
16 rue Henri Huchard
75018 Paris
Tel : 01-40-25-85-21
sylvie.martin@bch.ap-hop-paris.fr

(sources : 1/ www-sante.ujf-grenoble.fr/CGD/welcome.htm 2/ file active de 150 familles suivies à l'hôpital Bichat)

Témoignages de patients et familles

Par souci de préserver l'anonymat des patients qui le souhaitent, certains témoignages sont faits sous un prénom fictif.

Les roses de la vie

Quand pour Jérôme le diagnostic est posé, deux mois après sa naissance en 1984, son espérance de vie est de 8 ans. Aujourd'hui, il en a 19. La liste des problèmes de santé qu'il a rencontrés serait longue à établir. Pourtant, ce qui étonne chez sa maman comme chez lui, c'est leur optimisme et cette philosophie de la vie qu'il serait bon de faire méditer à plus d'un de nos contemporains. Et qui pourrait se résumer par cet emprunt au poète : le bonheur est précaire, "cueillez dès aujourd'hui les roses de la vie"...

“Ca a été une chance ce diagnostic précoce, relève sa maman, cela a permis de commencer le traitement tout de suite.” Mais à l'époque, on ne pose pas de chambre, pas de cathéter, si bien que tous les deux jours, il faut piquer le nourrisson. De plus, le traitement dure 8 h, la maman obtient cependant qu'il soit fait de nuit de façon à ne pas entraver le bébé dans la journée. Après 3 mois d'un tel traitement, Jérôme devient “impiquable”. “C'est alors que j'ai craqué, se souvient la maman, nous n'avions pas eu de répit depuis son hospitalisation. Je leur ai dit que je ne voulais pas d'acharnement thérapeutique.” L'équipe propose une semaine de repos et contacte un homéopathe qui prescrit gélules et pommade destinées à aider la régénération des veines. “Je n'étais pas particulièrement versée dans l'homéopathie, reconnaît la maman, mais je dois dire que cela a fait de l'effet. D'ailleurs Jérôme s'en sert toujours.”

La question se pose néanmoins d'aller sur Paris. “Notre hôpital nous a dit que nous pouvions aller prendre un second avis. Cependant, la proximité est essentielle. Car à la moindre alerte, il faut pouvoir se rendre à l'hôpital.” Jusqu'à 18 ans en effet, Jérôme est suivi en pédiatrie et l'équipe accumule une grande et précieuse expérience. Lors du passage en secteur adulte (maladies infectieuses), les médecins se montrent très prudents, par crainte de passer à côté de quelque chose.

La maladie n'est pas linéaire

“Entre 2 ans à 7 ans, on a eu une vie rêvée, s'exclame la maman de Jérôme. À tel point qu'on a commencé à se demander s'il n'y avait pas eu une “erreur de diagnostic” ! Le grand danger, c'est les médecins qui espacent les suivis, arrêtent les traitements en voyant que tout va bien. Or en quatre mois, la maladie peut flamber. C'est une maladie vicieuse qui peut se manifester de multiples façons, par toutes sortes d'infections, par des microbes, des champignons... Pour ce qui concerne l'aspergillose, ni le stéthoscope, ni la température ne permettent de le détecter, seule une radio pulmonaire⁽¹⁾ ou une recherche des arcs aspergillaires sont fiables. Il faut avoir le réflexe.”

Dans le cas de Jérôme, le suivi est d'autant plus important qu'il ne fait pas de fièvre. A 8 ans par exemple, il se met à se plaindre d'une douleur au ventre. Le médecin le connaissant prend la chose au sérieux, examen de selles, d'urine, reins, : rien ! Il prescrit une échographie abdominale. Toujours rien, mais

l'échographe, un habitué, prend l'initiative de poursuivre son investigation vers les poumons et découvre une grosseur au bas du cou qui empêche l'enfant de déglutir. Et c'est l'effort pour avaler qui fait mal au ventre. “Les patients peuvent exprimer des douleurs décalées avec le lieu effectif du problème, c'est une maladie qui demande l'investissement des parents et des équipes soignantes. Dans notre malheur, nous avons eu cette grande chance d'avoir toujours une équipe à notre écoute.”

Accepter la maladie

“Ce qu'il faut comprendre dans cette maladie, poursuit la maman, c'est qu'elle est grave, qu'elle est permanente, que l'on n'est jamais guéri.” Mais tout n'est pas négatif pour autant. “Ce qu'il faut accepter aussi c'est la rareté de la maladie qui crée l'isolement et l'incompréhension des tiers. De plus, elle s'exprime sous des formes très différentes, chaque cas est unique.” Jérôme est atteint d'une forme sévère.

19 années d'expérience conduisent sa maman à quelques conseils. “Il faut surtout une grosse hygiène de vie : pas de garde collective, pas de bac à sable, ne pas se traîner par terre... A l'adolescence, avec le besoin d'autonomie, cela se relâche un peu.” Exemple ce bouton d'acné percé qui conduit Jérôme à une inflammation et à huit jours d'hôpital “Une des choses que l'on doit accepter en tant que parents, c'est d'être les seuls à pouvoir assumer.” Difficile en effet de faire des projets, de confier son enfant à des amis.

“D'ailleurs, on dirait qu'ils font exprès de tomber malade quand nous avons un projet”, dit la maman en souriant. C'est que, dans cette maladie, tout suggère la prudence. Par exemple, un jour en vacances, Jérôme se pince le doigt dans une porte. Par acquis de conscience, ses parents l'emmènent consulter un généraliste qui, au vu du dossier, décide de ne pas percer l'ongle, quitte à ce qu'il tombe. “La bonne décision”, confirme l'équipe au retour. De même, ne jamais percer une ampoule.

Les temps difficiles

“J'ai toujours trouvé des médecins très directs qui n'ont jamais rien caché. Quand on demande, on doit accepter les réponses, il vaut mieux d'ailleurs ne poser des questions que sur ce qu'on est en situation d'assumer. Un jour, Jérôme (9 ans alors) est en situation critique (aspergillose au cerveau) : “nous avions un rendez-vous avec un médecin qui envisageait une investigation à l'intérieur du crâne. Nous savions que les autres cas semblables à celui de Jérôme n'avaient pas survécu. Jérôme demande au médecin : “Est-ce qu'après l'opération, je pourrai aller à l'école ?” Le médecin lui répond : “Si j'ai touché quelque chose, il se peut que tu aies une légère paralysie.” Nous n'avons pas jugé utile de poser plus de questions, conclut la maman...” Finalement, cette opération ne s'est pas faite et Jérôme s'en est sorti.n

(1) : les médecins préconisent même un IRM ou un scanner (ndlr)



Jérôme, à gauche, avec un ami footballeur

Entretien avec Jérôme

Le Messenger : Jérôme, peux-tu me dire comment s'est passée ta scolarité ?

La maladie est dure à accepter. En primaire, mes camarades comprenaient, ils venaient me voir quand j'étais malade, m'envoyaient des cassettes. Mais au collège, les choses se sont détériorées. Et c'est surtout après la grosse opération que j'ai subie à la joue que le regard des autres a changé. Qu'il a fait mal. J'ai subi des insultes, je me suis fait traiter de “gueule torde”. Je répondais en me battant, (je démarre au quart de tour). Et les profs disaient que j'étais cherchant la bagarre.

Ensuite je suis allé au lycée en 3^e professionnelle, et c'était carrément affreux.

🔗 Suite page suivante 🔗

La guerre des hôpitaux

Quand à la difficulté des symptômes, des traitements et des incertitudes de la maladie s'ajoute un manque de coopération entre hôpitaux, la vie des parents tourne à l'enfer... Si cette situation n'est pas généralisable, force est de reconnaître qu'elle existe néanmoins. Les enjeux échappent aux patients et à leur famille, mais ils en font les frais. Incontestablement. Témoignage...

Clément fait une infection à la naissance et sort de la maternité avec une CRP à 43. Jamais recontrôlée. En fait, il est malade depuis sa naissance. "Il pleurait beaucoup. On nous disait que l'on était trop stressé. C'était notre premier enfant, mais nous voyions bien qu'il y avait une différence avec les enfants de nos amis qui avaient le même âge", s'exclame la maman. À force d'insistance, les parents obtiennent un premier bilan au CHU. Une simple auscultation, un interrogatoire, pas de bilan sanguin... En même temps, Clément se montre assez tonique. "Il avait des coliques et on nous disait, "ça va passer". Nous étions les seuls à nous inquiéter. La situation devenait intenable, même notre famille commençait à douter de nous..."

C'est alors que sont apparus des ganglions dans l'aîne. La prise de sang a révélé une CRP à 314. Branle-bas de combat... "Le CHU a alors fait tous les examens qui peuvent exister, poursuit la maman. Le scanner a décelé une tache aux poumons. On nous a dit que ce n'était rien, que beaucoup d'enfants avaient cela. Ca a été une période terrible. Chaque jour on nous annonçait quelque chose : un jour une leucémie, le lendemain, ça avait changé. On nous a parlé de lymphôme infiltrant, de mésothéliome commun. On a parlé de l'opérer." L'incertitude dure 15 jours au bout desquels, le CHU décide de passer la main à un service de gastrologie parisien. "Il était très anémique, devenu impiquable... Pourtant, tous les examens ont été refaits..., soupire la maman. Mais le diagnostic est posé : GSC... Clément a 9 mois. La tâche aux poumons est un aspergillus, la chose la plus redoutée dans cette maladie. Immédiatement, Clément est transféré en hématologie et traité en urgence :

pose de cathéter central, antifongiques, antibiotiques. Clément souffre à la fois de la partie digestive et des poumons. Au bout d'un mois et demi de traitement à Paris, la famille est renvoyée au CHU, où le traitement est encore poursuivi 6 semaines. "Alors, ils ont pensé stopper le traitement trouvant inutile de le poursuivre devant une CRP négative." Les parents insistent pour que l'hôpital prenne un avis auprès du centre parisien. Avec beaucoup de difficulté : "c'est la guerre entre hôpitaux, déplore la maman. Devant notre insistance, le traitement est mené à terme. Puis nous rentrons à la maison." Une semaine plus tard, Clément est à nouveau admis à Paris où l'on constate le retour de l'aspergillus. 6 mois de traitement sont nécessaires, au terme desquels Clément rentre chez lui. Il suit alors un traitement quotidien dans l'hôpital de jour le plus proche du domicile familial. Deux mois après, Clément souffre d'insuffisance rénale, due à son traitement. La CRP flambe à nouveau. Retour à Paris pour 4 mois où l'enfant est très mal. Il souffre d'une infection non localisée. On lui donne un traitement moins nocif pour ses reins et de la cortisone. A ce moment, (il a un an et demi), il ne s'alimente plus. Retour au CHU pour la mise en place d'une alimentation entérale. Echec. Retour à Paris où l'on débute une nutrition parentérale. "Après une formation à Paris nous branchons le cathéter de Clément à domicile pendant un an."

Et l'avenir ?

Aujourd'hui Clément a 4 ans et demi. "Notre gros souci actuel est qu'il est dépendant à la cortisone, dès que les doses diminuent, il ne va pas bien. De plus il a de gros soucis de croissance. La grande difficulté

»»» Suite de la page 7 »»»

Entretien avec Jérôme (suite)

J'ai pris des coups, j'ai dû lutter parce que j'étais différent d'eux, que j'avais des problèmes de santé. Il y en a même un qui m'a dit que je n'aurais jamais de copine. Des fois dans la rue, je baissais la tête, je me disais que je n'étais pas comme eux. On voyait bien les marques de l'opération, maintenant elles se sont réduites.

LM - Et aujourd'hui ?

Aujourd'hui, je suis en dernière année de BEP comptabilité. C'est difficile parce j'ai des rendez-vous à l'hôpital, et quand je suis absent, l'information ne passe pas tout de suite. Les profs ne notent pas toujours ce qu'il y a à faire sur le cahier de texte, et quand je reviens, ils me reprochent de ne pas avoir fait mes devoirs. Pour le BEP, je croise les doigts, mais ça devrait bien se passer. Ensuite, je veux faire un bac pro. Secrétariat. Mon rêve serait de m'engager dans la gendarmerie, mais je ne sais pas si je passerai le cap de la visite médicale.

LM : As-tu des activités en dehors du lycée ?

Oui, je joue au foot avec mes copains, je joue de la guitare, j'aime le chant choral. Et surtout, je suis passionné de formule 1. Je viens d'avoir l'occasion d'aller au Castelet avec une association qui regroupe des jeunes cancéreux.

LM : Comment te sens-tu dans une telle association ?

Le cancer, c'est un peu moins pire, un peu plus pire : ça passe ou ça casse. J'ai longtemps refusé d'aller dans cette association, je ne voulais pas prendre la place de quelqu'un. Mon médecin m'a dit qu'il n'y avait pas de raison, que j'en avais autant bavé qu'eux. J'y suis depuis 3 ans et je me sens bien, dans mon milieu.

On est tous au même niveau, on ne se fait pas insulter, il n'y a pas d'indifférence. Je participe aussi à un groupe de parole dans un cadre paroissial. Je cherche des lieux de tolérance.

LM : As-tu des conseils à donner à des enfants qui ont la même maladie que toi ?

Oui, même si tu as un problème de santé, tu dois continuer à vivre, à faire comme si tu allais bien. Quand il y a des bons moments, profite en ! Moi, c'est mon truc. Quand il y a un bon moment, je fais des prévisions, même s'il y a des imprévus après.

Et puis j'ai appris une chose : je suis comme je suis, même si les autres ne l'acceptent pas. Je me dis qu'il y aura toujours des crétins. Et aussi, je dis à mes copains : il suffit que, dans un accident de voiture, vous vous preniez un pare-brise et vous êtes défiguré. Ca peut arriver à n'importe qui !

LM : As-tu des questions aux médecins ?

Quand est-ce qu'ils vont trouver "le bon vaccin" ? Non, je rigole. Comme dit mon médecin, hier, on s'est battu pour que je survive, aujourd'hui, on se bat pour que je vive normalement, c'est un progrès.

Par contre, ce que je regrette beaucoup, c'est que dans des émissions comme le Téléthon, où il y a tant d'argent recueilli, on ne prenne pas une petite minute pour parler de nous. Je me demande ce que les médias attendent pour parler de nous.

LM : Merci Jérôme pour ta confiance. Ton témoignage sera utile à d'autres jeunes !n

dans cette maladie, c'est qu'on ne sait pas où l'on va. On vit dans l'incertain, dans l'angoisse. On est toujours le thermomètre à la main. Avec le professeur qui suit Clément, nous avons évoqué la greffe. Durant toute la maladie, je suis restée aux côtés

de Clément, je ne l'ai pas quitté. J'ai dormi où je pouvais, dans des fauteuils, près de son lit... J'ai pris un congé parental, je voudrais travailler à nouveau, mais il n'y a pas de possibilité...n

Des symptômes tardifs

A l'âge de six ans, Paul s'est mis à souffrir de problèmes urinaires. Après avoir consulté plusieurs médecins, effectué divers examens, l'urographie révèle des anomalies qui inquiètent le spécialiste.

L'enfant est envoyé au CHUR pour plus d'investigations. Il subit à nouveau des examens, pourtant les anomalies semblent avoir régressé, aussi, le médecin donne-t-il un rendez-vous quelques semaines plus tard. "A ce moment, il y avait suspicion de maladie exotique, ou la maladie du chat" se rappelle sa maman. En attendant, Paul continue à souffrir et se met à vomir. Le médecin généraliste qui l'examine suspecte alors un reflux urinaire et l'envoie en urgence à l'hôpital.

Là, on découvre qu'il a attrapé une bactérie qui a déjà atteint son foie, sa rate et ses poumons. 15 jours sont encore nécessaires pour poser le diagnostic, d'autant plus difficile à établir que c'est la première fois que l'enfant rencontre de réels problèmes de

santé. "C'était très dur, raconte sa maman, il pleurait beaucoup. Puis quand le diagnostic est arrivé, alors on est tombé de haut. Il a fallu accepter. Mais je me suis dit qu'avec les progrès de la médecine, il fallait être confiante". Une GSC liée à l'X est diagnostiquée. Trois mois d'hôpital, puis trois mois d'hospitalisation à domicile sont alors nécessaires.

Cependant, Paul, qui a huit ans aujourd'hui, n'a plus rencontré d'autres difficultés. Il est sous antibiotique en permanence. Côté scolaire, il a manqué une partie du cours préparatoire mais est passé en CE1 sans problème. C'est un garçon dynamique qui pratique le basket, prend des cours de synthétiseur et... s'empare parfois contre l'hygiène qui lui est imposée ou de devoir prendre ces "fichus médicaments".

A la recherche de la mutation

Le laboratoire de Grenoble, spécialisé dans cette recherche, a trouvé la mutation sur l'ARN et ADN génomique de l'enfant. En revanche, il ne l'a pas retrouvée sur l'ARN et l'ADN génomique de la maman, ni de la sœur de celle-ci. Ceci, bien que la recherche ait été effectuée à plusieurs reprises sur des prélèvements sanguins différents. Il semble donc que la mutation soit apparue nouvellement et qu'elle ne puisse pas être mise en évidence dans les cellules circulantes sanguines. La mutation est probablement visible dans d'autres tissus de la maman. Dans ces conditions, la sœur de celle-ci n'a pas plus de risque d'être porteuse de la maladie que la population générale. n

La solidarité joue à plein, mais trop tard...



En octobre et décembre 2002, du Maroc où elle réside, Mme Anane Touzani, informe IRIS de son besoin urgent de Sporanox pour son petit garçon

Oussama, 4 ans, atteint de GSC

Suite à une erreur de lecture de l'ordonnance établie à Paris, Mme Touzani se trouve à court de Sporanox, non commer-

cialisé dans son pays. Elle s'adresse à IRIS sur le conseil de son pédiatre qui a rencontré l'association aux Journées Parisiennes de Pédiatrie à Paris.

IRIS se mobilise, en concertation avec le médecin de l'hôpital Necker qui connaît l'enfant, avec l'aide active de Mme Paulin, pédiatre à Verdun, ainsi que celle du laboratoire Janssen pour obtenir le médicament et le faire parvenir au domicile de la maman. Mme Touzani a déjà perdu un fils de 4 ans, en Mars 2002, de la même maladie.

Malgré ces efforts, le secours est hélas parvenu trop tard. Oussama avait succombé à une infection foudroyante. Les médecins hospitaliers marocains n'ayant rien pu faire, faute de détenir les traitements adaptés.

Nous renouvelons nos sincères condoléances à cette famille très durement touchée et nos regrets de n'avoir pu mieux l'aider.

Cette dramatique histoire nous montre, une fois encore, l'immense tâche à accomplir. Notre devoir est de mettre tout en œuvre pour sauver les enfants, d'où qu'ils soient, et leur permettre l'accès aux soins.

Nous savons bien que ces maladies graves font encore mourir nos enfants malgré les médicaments et autres thérapeutiques en France et ailleurs, mais cela ne doit pas nous décourager, nous devons nous mobiliser et nous soutenir, nous avons tous besoin des autres et plus encore les enfants atteints de DIP. n

Quelques définitions...

Allogreffes

Grefe faisant appel à l'utilisation d'un greffon (moëlle osseuse ou cellules souches hématopoïétiques) prélevé sur une personne qui présente une compatibilité avec le receveur. A différencier de l'autogrefe où le greffon est prélevé sur le sujet lui-même.

Antifongique

Lutte contre les champignons microscopiques.

CSH* : Cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées dont les fonctions consistent, d'une part à s'autorenouveler pour

maintenir un pool permanent de ce type de cellules, d'autre part à fournir, à la demande, des cellules différenciées telles que les globules rouges, les globules blancs, les hépatocytes ou les cellules musculaires.

Les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moëlle osseuse peuvent donner tous les types de cellules sanguines.

Granulome

Amas de cellules centré sur un point infectieux et persistant au-delà de la résorption de l'infection. Les localisations possibles sont nombreuses : poumons, pylore, colon, rein, foie, vessie, œsophage et même cerveau.

HLA

Appelé également histocompatibilité, le système HLA (de l'anglais Human Leucocyte

Antigens) est le principal système faisant intervenir des antigènes (éléments non reconnus par l'organisme, donc considérés comme étrangers) dont dépend le succès d'une greffe de moëlle osseuse ou de CHS.

Incidence

Nombre de cas apparus dans un laps de temps donné dans une population. A distinguer de la **prévalence** : nombre de cas enregistrés dans une population englobant aussi bien les cas nouveaux que les anciens.

Prophylaxie

Ensemble des mesures prises pour prévenir l'apparition ou le développement d'une maladie.

Notre hérédité : mieux comprendre comment elle fonctionne

Les hommes sont malades et les femmes vectrices. Voilà en gros, ce que l'on retient de la transmission des maladies génétiques liées à l'X.

Seulement attention !, un homme malade est aussi vecteur. Et, avec les progrès de la médecine, certains patients deviennent aujourd'hui papas ...

Pour les maladies autosomales récessives, cela peut sembler plus compliqué. Pas tant que cela en fait : quelques explications pour tirer tout cela au clair.

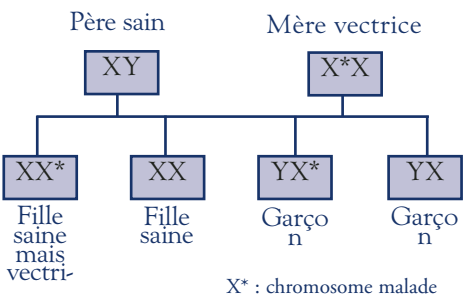
Chacun d'entre nous possède 23 paires de chromosomes. Ces chromosomes portent nos gènes et constituent notre patrimoine génétique. Les chromosomes d'une même paire sont identiques : même taille, même forme. Seuls les chromosomes de la 23ème paire sont différents selon que l'on est un homme ou une femme. Ce sont les chromosomes sexuels, X et Y. Les femmes possèdent deux chromosomes X, elles sont XX et les hommes un chromosome X et un chromosome Y, ils sont XY.

Lors de la conception d'un enfant, chaque parent donne un de ses chromosomes. Ainsi, la femme donne nécessairement un de ses deux chromosomes X, l'homme soit un X, soit un Y, si bien que c'est lui qui détermine le sexe de l'enfant. S'il donne son chromosome X, alors le bébé à naître est une fille, s'il donne son Y, c'est un garçon.

La transmission d'une maladie liée au chromosome X

Une maladie "liée à l'X" est donc transmise par un chromosome sexuel X malade. Cela signifie que le gène responsable de la maladie est situé sur le chromosome X. Voyons les situations possibles.

1er cas : la maman est vectrice

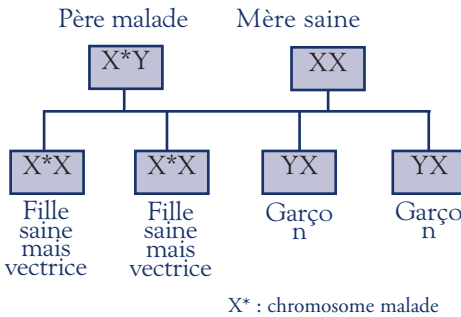


4 La fille XX* n'est pas malade puisque l'X sain pallie les défaillances de l'X malade

4 Sur les 4 possibilités d'enfant issus de cette union, 2 peuvent être sains (garçon ou fille), un garçon peut être malade, une fille peut être saine mais vectrice.

4 Attention, à chaque naissance, la probabilité reste la même, c'est-à-dire que le fait d'avoir un premier garçon malade n'empêche en aucun cas qu'un second le soit. Et vice versa. D'où l'importance du conseil génétique.

2ème cas : le papa est malade



4 Un papa malade donne systématiquement naissance à des filles saines vectrices et à des garçons sains.

4 La maladie "saute" donc une génération, il est d'autant plus important d'assurer la circulation de l'information dans la famille.

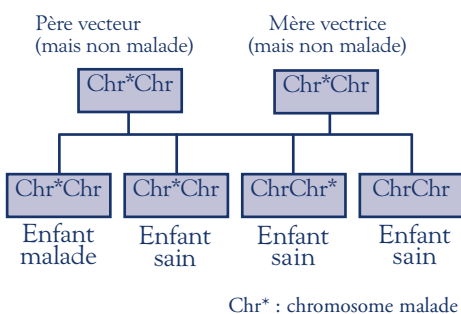
Ex de DIP liés à l'X

La maladie de Bruton, le syndrome de Wiskott Aldrich, la granulomatose septique chronique, certains DICS...

La transmission des maladies autosomales récessives

Ces maladies ne surviennent que si les deux gènes d'une même paire de chromosome sont déficients. Ce qui signifie que les deux parents doivent être tous deux porteurs du même gène déficient. Dans le cas des maladies rares, la probabilité qu'un homme et une femme qui ont le même gène défaillant procréent est extrêmement faible. Généralement la maladie s'éteint.

Certaines situations cependant provoquent parfois le hasard. Notamment les mariages consanguins, entre cousins germains ou issus de cousins germains sont une source de risque dans la transmission des maladies autosomales récessives.



4 L'enfant Chr*Chr* est malade qu'il s'agisse d'une fille ou d'un garçon, puisque ce ne sont plus des chromosomes sexuels

4 Dans ce cas de figure, rare rappelons-le, seul un enfant sur les 4 possibles est sain, seul un est malade. Les deux autres sont vecteurs de la maladie : ils sont sains et ne courent aucun risque pour leurs enfants sauf si leur partenaire a le même gène défaillant (risque très faible mais accru par la consanguinité)

Exemples de DIP à transmission autosomale récessive

La granulomatose septique chronique, certains déficits combinés sévères, l'ataxie télangiectasie, la maladie de Beuckley, la maladie de Kostman...

Les mutations "de novo"

Il se produit par ailleurs des "accidents génétiques". On peut alors trouver la maladie chez l'enfant, mais pas de trace du gène malade chez la mère. Il s'agit en effet le plus souvent de maladies liées à l'X (car une seule mutation de novo suffit). Dans les maladies autosomales récessives, il faut une mutation de novo et une mutation chez un des parents, c'est très rare mais pas impossible.

Lorsque le gène muté est identifié et que la maladie est diagnostiquée, un diagnostic anténatal peut-être fait pour les autres enfants à naître dans cette famille, et le jour venu sur les enfants du patient malade.

Les autres cas

Il existe des maladies, comme la plupart des déficits immunitaires communs variables, pour lesquelles on ne sait pas comment elles se transmettent dans l'état actuel des connaissances. Parce qu'elles n'appartiennent à aucun schéma simple connu.

Dans ce cas, le conseil génétique n'est pas possible.

Article rédigé avec l'aide d'Anne Durandy (Dir. de recherche, Inserm U429) et Marianne Debré (Resp. de l'hôpital de jour, Necker)

Le conseil génétique : Quand ? Pour qui ? Comment ?

Le conseil génétique est destiné à évaluer le risque de transmission d'une maladie génétique. Il se déroule en fonction du mode de transmission de la maladie (liée à l'X ou autosomique récessive) et à l'étude clinique des personnes à risques, parfois de leur famille. Il est possible dans tous les cas où le gène responsable de la maladie est connu.

Dans quelles situations le conseil génétique intervient-il ?

Un couple se sait à risque et souhaite avoir un enfant.

Cette situation est le fait d'un couple qui a déjà un enfant malade (AR) ou dont l'un des deux parents est concerné (papa malade, maman vectrice ou cas connus dans la famille de la maman) (liées à l'X).

La première chose à faire est d'identifier le gène responsable de la maladie dans le patrimoine génétique des parents. Avant la grossesse : ainsi quand elle sera déclarée, il sera alors possible de procéder à un diagnostic anténatal afin de déterminer si l'embryon est malade ou pas. Les examens pourront s'enchaîner dans les délais, en toute sérénité. Cela suppose néanmoins que les parents aient préalablement réfléchi au fait d'être prêts à prendre une décision d'avortement thérapeutique en cas de diagnostic positif.

4 S'il s'agit d'une maladie autosomique récessive, on procède au diagnostic anténatal dans tous les cas, quel que soit le sexe de l'embryon, puisqu'il n'intervient pas dans ce type de maladie (voir plus haut).

4 S'il s'agit d'une maladie liée à l'X, on cherche en premier lieu à déterminer le sexe de l'enfant, puisque seuls les garçons ont un risque d'être malades. On peut faire aujourd'hui très simplement identifier le sexe de l'enfant par une analyse du sang maternel, puis rechercher la mutation, seulement s'il s'agit d'un garçon.

La recherche d'une maladie liée à l'X dans la famille de la maman

Lorsqu'une maladie liée à l'X est diagnostiquée dans une famille, les sœurs et les nièces de la maman peuvent éventuellement être vectrices.

Il est alors de la responsabilité des parents d'informer les collatéraux du risque possible. Il s'agit même d'un devoir, notamment dans les cas de DIP dont le pronostic est sévère (DICS, Wiskott Aldrich, GSC...). Les médecins n'ont en effet pas le droit de prendre directement contact avec une famille.

La recherche chez une petite fille pour savoir si elle est vectrice

C'est une question délicate que de savoir à quel âge il faut traiter ce problème. Il existe une forme de consensus pour dire qu'il est souhaitable d'attendre que la jeune fille le demande ou soit en mesure de comprendre. Dans les faits, il s'agit aussi d'agir au cas par cas. En effet, quand l'impact de la maladie est fort dans la famille, la demande de la jeune fille vient généralement tôt. Quand au contraire la conscience de la maladie est faible (cousin éloigné avec lequel on n'a pas de contact, par exemple), la demande peut ne pas venir, et l'oubli s'installer.

Enfin, la prise en compte des progrès de la médecine dans le traitement de la maladie peut plaider pour ne pas intervenir à un âge trop précoce. n

Article rédigé avec l'aide d'Anne Durandy et Marianne Debré, Necker

Les 13 signes d'alerte d'un DIP chez un adulte

A la demande d'IRIS, le Pr. Olivier Hermine (service hématologie, Necker) a établi les signes d'alerte cliniques d'un déficit immunitaire chez l'adulte.

Signe 1 : Plus de 8 infections des oreilles par an

Signe 2 : Plus de 2 sinusites par an

Signe 3 : Des traitements par antibiotiques de plus de 2 mois

Signe 4 : Plus de 2 pneumonies par an

Signe 5 : Diarrhée chronique avec perte de poids

Signe 6 : Des épisodes de fortes fièvres

Signe 7 : Une infection par champignon persistante dans la bouche ou sur la peau

Signe 8 : La nécessité d'un traitement anti-biotique par voie intraveineuse

Signe 9 : Plus de 2 infections sévères

Signe 10 : Cas connu d'immuno-déficience dans la famille

Signe 11 : Maladie auto-immune

Signe 12 : Infections virales à répétition (herpès, condylome...)

Signe 13 : Dilatation des bronches et/ou bronchites à répétition sans cause reconnue

Attention : l'un ou l'autre de ces signes, lorsqu'il se présente, doit laisser penser à un déficit immunitaire primitif mais n'en est pas systématiquement synonyme. n

ATU nominative

Certains médicaments ne bénéficient pas d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Les immunoglobulines sous cutanées par exemple. Pourtant, un patient dont l'accès veineux est très dégradé peut, à la demande de son médecin, bénéficier d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative qui lui permet d'utiliser de ce médicament.

L'article L5121.12 du Code de la Santé Publique et le décret n°98-578 du 9 juillet 1998 relatif aux Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) fixent les règles d'utilisation à des fins thérapeutiques de médicaments sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de médicament approprié.

L'ATU est soit nominative pour un patient désigné ou porte sur une cohorte de patients. Elle est alors délivrée après avis de la commission d'AMM quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

Opération Perce-muraille : rompre l'isolement des enfants en chambres stériles.

La Fondation d'Entreprise Boulanger s'est associée avec le service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital Saint-Louis (Paris) pour mettre en place l'opération Perce-Muraille : un programme qui permet de rompre l'isolement d'enfants atteints de leucémie aiguë traités en chambres stériles. (Situation analogue à celle des enfants atteints de DIP en greffe).

En effet, la mise en situation d'isolement total, loin de sa famille, de ses amis, de son école, est toujours vécue difficilement par l'enfant. Il reste d'un mois et demi à plus de trois mois dans une chambre de 2,50 mètres sur 2,50 mètres, entourée de rideaux plastifiés opaques, aérée par le plafond d'un air filtré.

A toute heure du jour et de la nuit l'enfant peut communiquer en direct grâce à l'écran informatique et à la webcam avec ceux qui lui sont chers. Ainsi, Hélène, 14 ans, a pu durant ses 81 jours d'isolement continuer à jouer à des jeux de société avec ses frères, confier ses coups de blues à ses parents et discuter avec ses copines qui venaient faire des vidéo-conférences avec elle. De même, les parents de Léane, 2 ans et demi, ont pu grâce à la webcam suivre les galipettes et les babillages de leur enfant et mieux vivre ainsi le déchirement de la séparation.

Aujourd'hui, les 4 chambres stériles du service sont épuisées. La toute première connexion datant d'octobre 2001. Depuis, une vingtaine de familles ont déjà pu bénéficier de ce programme pour des durées plus ou moins longues.

Le but, dans un futur proche, est de démultiplier l'opération à d'autres hôpitaux afin d'équiper le plus grand nombre de chambres stériles. Une liaison de l'enfant avec l'école est également envisagée. n

Alerte aux immunoglobulines

Une patiente adulte a saisi IRIS d'un problème qu'elle rencontre. En effet, son médecin hospitalier lui a annoncé qu'elle ne pourrait plus désormais recevoir les Ig dans l'hôpital de sa ville (5 km de son domicile), mais devrait se rendre au CHU le plus proche (150 km !!) Interrogé, le directeur de l'établissement a confirmé le verdict **par écrit** (notre encadré).

Cherchez le gagnant ! Le patient ?

C'est clair que non.

L'hôpital ?

Non plus, puisqu'il ne peut remplir le rôle de proximité ... qui justifie son existence.

" Je suis en mesure de vous apporter les éléments d'information suivants :

- Votre traitement nécessite l'utilisation d'une molécule particulièrement coûteuse.
- les tutelles administratives ont fait le choix d'attribuer des crédits spécifiques à certains établissements afin qu'ils puissent être en mesure de délivrer ces molécules. Tel n'est malheureusement pas le cas de l'hôpital de X. qui s'est vu signifier l'obligation de diminuer ses dépenses à ce titre.
- Pour un établissement public, financé par dotation globale, la délivrance de cette molécule ne donne lieu à aucune recette supplémentaire.
- Enfin, un établissement public ne peut procéder à un tri de patient dans le cadre d'une prise en charge en urgence. Dans le cadre d'une prise en charge programmée, il doit au contraire s'en tenir aux prises en charges validées par les tutelles administratives.

Aussi, je suis malheureusement au regret de vous confirmer le bien fondé des propos du Dr. Y."

La sécurité sociale ?

Certainement pas puisqu'en plus du traitement, il faudra financer le déplacement.

Alors ?

=> IRIS a écrit une lettre de protestation à l'ARH de la région concernée, la DGS et au ministre de la Santé, M. Mattei.

Social

AES, encore, toujours...



Pierre Famchon

"Je voudrais apporter mon témoignage aux personnes qui rencontrent des problèmes avec la nouvelle application de l'attribution de l'AES, nouvelle application visant à mieux aider les familles.

Je suis la maman d'un garçon âgé de 14 ans,

Pierre, atteint d'une anémie hémolytique associée à un DIP depuis mai 1992. Il est suivi à Trousseau et reçoit ses Ig tous les 15 jours dans l'hôpital proche de notre domicile. Depuis que Pierre est malade, je bénéficiais de l'AES et complément 2ème catégorie, (environ 2 200F par mois). Or récemment, j'ai reçu un nouveau dossier de demande d'AES à remplir et à faire remplir par les médecins, ceci afin de mieux étudier mes droits et de me verser l'AES la plus juste possible.

Témoignage de Martine Famchon (Pas-de-Calais)

Après examen, la commission m'a attribué l'AES simple, soit une perte de 1500 F par mois.

J'ai fait appel de cette décision en apportant le maximum de preuves surtout les frais restants à ma charge, notamment les frais d'accompagnement qui ne sont pas remboursés par la mutuelle depuis que Pierre a 12 ans. Mon dossier a de nouveau été examiné et au regard de toutes les preuves apportées, la commission m'a attribué l'allocation de 5ème catégorie.

Tout ceci pour dire que le combat très difficile que nous menons contre la maladie, nous devons aussi le mener contre les administrations pour faire valoir nos droits.

Merci à IRIS pour la lettre explicative que vous m'avez envoyée afin que je puisse la joindre à mon dossier. A la lecture de cette lettre, les personnes qui siégeaient à la commission ont eu une meilleure connaissance de notre problème."

=> Pour trouver la lettre à joindre éventuellement à un dossier d'AES : www.associationiris.org

12 février

IRIS et le Dr. Marianne Debré rencontrent le Pr. Dubernard, député

17 février

Point de situation avec le laboratoire Baxter : diagnostic, site web

17 mars

IRIS à la DGS : la prévention

22 mars

CA d'IRIS

24 mars

IRIS à l'Elysée : plan cancer

28 mars

Point de situation avec le laboratoire Octapharma : l'enquête Ig

10 avril

Interview de Francis Rembert par le magazine Top Santé

14 -20 avril

Les Bouill'ry

21-22-23 mai

IRIS au congrès de la société française de pédiatrie à Nancy

22 mai

Premier congrès régional d'IRIS à Nancy

26 mai

Comité de pilotage sur l'approvisionnement en Ig à l'AFSSAPS

11 juin

Point de situation avec le laboratoire LFB : affiche, reportage sur les Bouill'ry

14 juin

Participation à l'exposition de la Fédération des Maladies Orphelines, hôtel de ville de Paris

CA d'IRIS

30 juin

Réunion ESID - IPOPI : préparation du congrès de Versailles fin 2004

Le Messager

est édité par l'association I.R.I.S.

BP 72 - 55102 Verdun cedex

tél : 03 29 83 48 34

Fax : 03 29 83 48 35

E-mail : info@associationiris.org

Site : www.associationiris.org

Directeur de publication :

Francis Rembert

Conception, rédaction, réalisation :

Astrolabe - Martine Pergent

Contact " Le Messager " :

martine.pergent@wanadoo.fr

Tirage : 1 000 exemplaires

ISSN : en cours

Imp. A.G.M. - Belleville

Sommaire

| | | | | | |
|-------------------------|----|-----------------------------|----|-------------------------|-----|
| -Les Bouill'ry | p1 | -Dossier GSC | p5 | -Quelques définitions | p9 |
| -DIP : | | -Recherche : 91 cas de GSC | | -Mieux comprendre | |
| le livre du colloque | p2 | examinés de près | p5 | notre hérédité | p10 |
| -Premier congrès d'IRIS | p3 | -Les greffes, questions au | | -Le conseil génétique | p11 |
| -Donner son sang | p3 | Pr. Bordioni | p6 | -Les 13 signes d'alerte | |
| -Comité de pilotage sur | | -Les laboratoires d'analyse | | adulte | p11 |
| l'approvisionnement | | moléculaires | p6 | -Alerte aux Ig | p12 |
| en Ig | p3 | -Témoignages | | -AES : encore, | |
| -La thérapie génique | p4 | de patients | p7 | toujours ... | p12 |