A.P.R.A.T.

Association pour la recherche sur l'A-T (Ataxie-Télangiectasie)

(Association loi 1901)

Rencontre A-T *Au Cœur de l'Europe*

PROGRÈS SCIENTIFIQUES & RÉÉDUCATION, INTÉGRATION, AUTONOMIE

Compte-rendu du Workshop organisé au Luxembourg, les 7, 8 et 9 mai 2004 par l'APRAT (France) en collaboration avec la DHAG (Allemagne) et GLI AMICI DI VALENTINA (Italie)

SOMMAIRE

■ RENCONTRE A-T AU CŒUR DE L'EUROPE, PROPOS LIMINAIRES	
=> Mireille Gervasoni et Lucette Tardieu (APRAT),	03
=> Hermann Stimm (DHAG)	05
=> Mimma et Rossano Tugnolo (Gli Amici di Valentina)	
■ INTRODUCTION, Richard Gatti	<mark>0</mark> 9
■ TABLE RONDE I	
PROGRÈS DANS LES DOMAINES DE LA RECHERCHE ET DE	S THÉRAPIES11
=> L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE (A-T), Marie-Françoise Croquette	12
=> ÉTUDE GÉNÉTIQUE DE L'A-T, Dominique Stoppa-Lyonnet et Ar	ntony Laugé 21
=> ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET PATHOLOGIES VOISINES EN	ITALIE, Luciana Chessa25
=> ÉTUDE DE COHORTE FRANÇAISE SUR L'ATAXIE-TÉLANGI	ECTASIE
(CoF-AT), Ève Cavaciuti et Nadine Andrieu	26
=> ALTÉRATIONS DE L'EXPRESSION DE LA PROTÉINE ATM	
DANS LE TISSU TUMORAL MAMMAIRE, Janet Hall	
=> LA PROTÉINE ATM ET LES COMPLEXES MULTIPROTÉIQUES,	Nicolas Foray et Kristin Gamo 30
■ TABLE RONDE II	
RÉÉDUCATION, INTÉGRATION ET AUTONOMIE	
=> INTÉGRATION SCOLAIRE ET PRÉPARATION À LA VIE AUTO	
Régine Brissot, Maurice Daubannay et Roland Labrandine	
=> L'INTERVENTION PRÉCOCE AU LUXEMBOURG, Marc Kollin	
=> CONCLUSION DE LA TABLE RONDE II, Roland Labrandine	38
■ DIALOGUE INTERVENANTS / FAMILLES A-T	39
■ COURRIERS	44
■ AUTRES PURLICATIONS	47

PROGRAMME DE LA RENCONTRE

• VENDREDI 07 MAI

18 H. 00 : CONFÉRENCE DE PRESSE SUIVIE DE L'OUVERTURE OFFICIELLE

En présence de Madame Marie-Josée Jacobs, Ministre de la Famille, de la Solidarité Sociale et de la Jeunesse du Luxembourg et de Madame Sylvie Arendt, conseiller du gouvernement auprès de ce même Ministère : présentation à la presse et aux médias audiovisuels par les présidents des associations de parents organisatrices de la rencontre des finalités du workshop sur l'A-T.

SAMEDI 08 MAI

09 H. 00 : TABLE RONDE I - PROGRÈS DANS LES DOMAINES DE LA RECHERCHE ET DES THÉRAPIES

Modérateur : René Cassou de Saint-Mathurin (pédopsychiatre et père d'un jeune homme AT - La Rochelle).

Participants: Nadine Andrieu (Institut Curie - Paris), Jacques-Olivier Bay (Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand), Alfredo Brusco (Université de Turin), Ève Cavaciuti (Institut Curie - Paris), Luciana Chessa (Université La Sapienza - Rome), Marie-Françoise Croquette (Lille), Nicolas Foray (European Synchrotron Research Facility - Grenoble), Richard Gatti (Université de Los Angeles), Janet Hall (Centre International de Recherche sur le Cancer - Lyon), Vincenzo Leuzzi (Université La Sapienza - Rome), Jean Mariani (Institut des Neurosciences, Université Pierre et Marie Curie - Paris), Marcello Pierro (Hôpital Bambin Gesù - Rome), Dominique Stoppa-Lyonnet (Institut Curie - Paris), Nancy Uhrhammer (Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand).

14 H. 00 : TABLE RONDE II - INTÉGRATION SCOLAIRE ET PRÉPARATION À LA VIE AUTONOME

Modérateur : Roland Labrandine (ex-Directeur d'école spécialisée).

Participants: Régine Brissot (médecin spécialiste en médecine physique et de réadaptation - Rennes), Maurice Daubannay (ancien inspecteur d'académie chargé de l'Adaptation et de l'Intégration Scolaire (AIS) - Clermont-Ferrand), Thibaut Dèprez (kinésithérapeute - Saint-Flour), Hamilton Lopez Dos Santos (parent d'enfants AT, membre d'une fédération de parents d'élèves - Paris), Olivier Gilles (orthophoniste - Paris), Marc kolling (psychologue dans un service de rééducation précoce - Luxembourg), Sandrine Philip (ergothérapeute - Turriers).

17 H. 00 : DIALOGUE ENTRE LES INTERVENANTS ET LES FAMILLES A-T PRÉSENTES

• DIMANCHE 09 MAI

Matinée libre ou détente dans le Parc Merveilleux de Bettembourg, parc d'attractions et animalier et fin de la rencontre.

La préparation du texte pour l'édition a été assurée par Mireille Gervasoni, Christine Lamoine et Claude Chomette

RENCONTRE A-T "AU CŒUR DE L'EUROPE" des 7, 8 et 9 Mai 2004 au Luxembourg

Propos liminaires par **Mireille Gervasoni** et **Lucette Tardieu**, fondatrices de l'APRAT

Lorsque nous avons proposé cette rencontre de familles A-T au Luxembourg, nous espérions que cette initiative rencontrerait un certain écho, d'abord auprès des familles A-T françaises mais aussi des parents d'autres pays européens. Nous n'avons pas été déçues car c'est massivement que nos familles, adhérentes APRAT, ont répondu (plus de 80 personnes de France, de Belgique et du Luxembourg étaient présentes) mais aussi nos amis italiens regroupés au sein des associations Gli Amici di Valentina et AT Davide de Marini (30 personnes venues par avion de la Sicile, du centre et du nord de l'Italie) et nos amis allemands (plus de 30 personnes venues d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse) sous la houlette de Hermann Stimm, responsable de l'antenne A-T de la Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG). Nous comptions parmi nous également deux américains et une britannique : Richard Gatti, Professeur à l'Université de Los Angeles (UCLA) et Directeur scientifique de l'association américaine A-T Medical Research Foundation, Nancy Uhrhammer qui a quitté Los Angeles pour venir en France et travailler au sein du laboratoire d'oncologie moléculaire du Centre Jean Perrin de Clermont-Ferrand et Janet Hall, chercheur au sein de l'unité des mécanismes de le carcinogénèse du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de Lyon.

C'est donc sous l'égide de trois associations, l'APRAT, *Gli Amici di Valentina*, et la DHAG que se sont déroulées ces journées qui ont permis d'associer des moments de précieuses informations sur la recherche et ses progrès, un état des lieux sur la rééducation, un bilan de l'intégration scolaire et sociale en Europe et d'intenses discussions, auxquelles se sont associés les participants de toutes les nationalités. L'excellence de la traduction simultanée (qui avait été confiée à des interprètes professionnelles qui, en temps ordinaire, travaillent pour les institutions européennes) a permis à tous de comprendre quelle que soit l'idiome utilisé et d'intervenir dans sa propre langue. René Cassou de Saint-Mathurin et Roland Labrandine qui ont accepté de jouer le rôle de modérateur, respectivement des tables rondes I et II, ont permis une optimisation des contributions et des discussions. Enfin, nos amis italiens et allemands ont profité de ces journées pour réaliser des réunions concernant des problèmes plus spécifiques à leurs pays.

Nous exprimons notre infinie reconnaissance à tous ceux qui ont permis la réalisation de cette méga-rencontre (baptisée par le Professeur Richard Gatti, First International Workshop of AT Families):

- 1) Nous avons été particulièrement touchés par la présence et les mots justes dont Madame Marie-Josée Jacobs, Ministre de la Famille, de la Solidarité Sociale et de la Jeunesse du Grand-Duché du Luxembourg, a bien voulu nous honorer, et par l'attention que nous a réservée Madame Sylvie Arendt, conseiller du gouvernement auprès de ce même Ministère.
- 2) Un grand merci revient à la famille Zanier-Ebel, parents de Loris atteint d'A-T, qui est à l'origine de ce projet de rencontre A-T au Luxembourg et dont tous les membres ont collaboré de manière merveilleuse pour faciliter l'organisation, puis le déroulement des journées. Christiane Zanier-Ebel et sa mère ont même mis sur pied un jardin d'enfants qui a eu un gros succès et a permis aux parents de suivre sans problème les débats.

- 3) Les subventions publiques et privées promises n'ont pas été versées à la suite des restrictions budgétaires qui ont touché, au printemps, tous les organismes. Heureusement, nous avons pu compter sur l'aide précieuse du comité Puy-de-Dôme de la *Ligue contre le Cancer*, association partenaire et amie fidèle de l'APRAT depuis sa création et sur des dons exceptionnels, extrêmement généreux, des enfants de la paroisse et des sapeurs-pompiers du village de Schieren, où réside la famille Zanier-Ebel, ainsi que de l'association *Bei de Mickmucken (Les Petites Grenouilles)* d'un village voisin de Schieren.
- 4) Une reconnaissance toute particulière doit aller à tous les intervenants, scientifiques, médecins, spécialistes de la rééducation fonctionnelle et de l'éducation, venus des États-Unis, de France et d'Italie, qui ont présenté des contributions et accepté de rédiger pour ce fascicule des résumés de leurs communications. Tous, pendant toute la durée de la rencontre, se sont mis entièrement à la disposition des familles, dialoguant, répondant aux interrogations. Quant au Professeur Richard Gatti, que de nombreux parents connaissaient déjà pour l'avoir rencontré lors de précédents meetings en France et en Italie, il a comme toujours, malgré un voyage de 12 heures depuis les États-Unis, mis à la disposition des familles sa science et son humanité. De surcroît, il a agrémenté les soirées de ses talents bien connus de pianiste.
- 5) Nous sommes redevables à Mesdames Dominique Stoppa-Lyonnet, Nadine Andrieu et Ève Cavaciuti d'avoir rassemblé et, quand il le fallait, traduit, les textes de la Table Ronde I. Régine Brissot, Maurice Daubannay et Roland Labrandine ont accepté de rédiger la synthèse de la Table Ronde II et nous les en remercions.
- 6) Une fois encore, la société G. De Bussac, prestigieuse entreprise de communication et de publication à Clermont-Ferrand, a répondu à notre demande d'imprimer gracieusement le fascicule qui synthétise les actes de la rencontre et nous leur en sommes reconnaissants.

On trouvera donc, ci-joint, un compte-rendu qui pourra sembler réducteur à ceux qui ont participé, car rien ne saurait refléter la richesse du contenu scientifique et humain de ces journées mais, nous l'espérons, il sera utile à ces familles qui sont venues au Luxembourg; ainsi elles pourront se remémorer des moments sympathiques et fructueux. Il sera aussi précieux à tous ceux qui, malheureusement, n'ont pas pu participer à cet événement.



De gauche a droite, le père Romain Gillen, Mireille Gervasoni et Loris Zanier, Aly Lamborelle, chef de corps des sapeurs-pompiers, et Patrick Zanier pour la remise des deux contributions de $1\,000\,\epsilon$ chacune, offertes par les enfants de la paroisse et les sapeurs-pompiers de Schieren.

(PHOTO: © CARLO GIRA, GRAND QUOTIDIEN DU LUXEMBOURG)

L'APRAT A PU COMPTER AUSSI SUR LE SOUTIEN FINANCIER IMPORTANT (UN DON DE 3 000 €)
DE L'ASSOCIATION LUXEMBOURGEOISE: BEI DE MICKMUCKEN (LES PETITES GRENOUILLES)



RENCONTRE A-T "AU CŒUR DE L'EUROPE" des 7, 8 et 9 Mai 2004 au Luxembourg

par Hermann STIMM,

responsable de l'antenne A-T de la DHAG (Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft)

L'association française APRAT (Association Pour la Recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie) a voulu réunir les familles A-T dans une rencontre internationale au Luxembourg. Outre le coût que représentait l'organisation d'une telle manifestation, l'APRAT s'est beaucoup investie et a consacré beaucoup de temps et d'énergie pour tout organiser au mieux. Nous remercions infiniment pour cela l'APRAT et sa présidente Mireille GERVASONI. L'association italienne *Gli Amici di Valentina* et l'association DHAG ont adhéré à ce projet de Rencontre A-T au sein de l'Europe et se sont donc jointes à l'association française pour sa réalisation. L'association britannique *AT Society* qui avait également été contactée n'a malheureusement pas pu participer en raison d'une rencontre de familles britanniques organisée à la même date. Au Luxembourg, la famille Zanier-Ebel, parents d'un enfant A-T, adhérents de l'APRAT, a activement contribué à l'organisation sur place de cette rencontre et nous lui adressons ici nos plus vifs remerciements.

La barrière de la langue est souvent un obstacle pour les manifestations qui réunissent des personnes de pays différents. Certes, l'anglais est souvent la langue adoptée de nos jours dans la plupart des rencontres et colloques internationaux mais tout le monde ne parle pas ni ne comprend forcément bien l'anglais surtout lorsqu'il s'agit de comprendre des exposés scientifiques ou médicaux. Anticipant le problème qui se poserait pour de nombreuses familles présentes à cette rencontre du Luxembourg, les trois associations co-organisatrices ont convenu de faire appel à des interprètes professionnelles pour qu'une traduction simultanée des exposés soit faite en français, anglais, allemand et italien. Un grand merci donc à chacune de ces associations pour avoir partagé les frais occasionnés par l'organisation de ces indispensables traductions.

Les familles A-T que j'avais informées de cette rencontre et qui sont venues au Luxembourg ont pris à leur charge les frais de transport (voiture, train ou avion) et de séjour (repas + hégergement), ce qui représentait pour eux un gros investissement financier. Toutes ces familles et moi-même, accompagné de mes deux filles Dagmar et Anita, sommes arrivés dans l'après-midi du vendredi 07 mai. Le lieu d'hébergement et de réunion était un hôtel 4 étoiles très agréable mais dans lequel cependant des problèmes d'accessibilité se sont posés pour les personnes en fauteuil roulant qu'il s'agisse des portes des toilettes au niveau des salles de réunion ou du restaurant ou des portes de certaines chambres auxquelles il manquait quelques centimètres.

Jusqu'à la conférence de presse et l'ouverture officielle de la rencontre qui avaient lieu respectivement à 18 h puis 19 h, toutes les familles présentes ont pu faire connaissance et avoir des échanges intéressants. Environ 80 personnes étaient venues de France, de Belgique et du Luxembourg, 30 d'Italie et plus de 30 arrivaient d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse, sans compter le Professeur Richard Gatti qui, lui, venait des États-Unis. À notre stupéfaction, une ministre du Luxembourg est venue participer à la conférence de presse organisée par l'APRAT en collaboration avec *Gli Amici di Valentina* et la DHAG. Jamais nous n'avions vu de ministre qui acceptait de venir ne serait-ce qu'inaugurer une rencontre consacrée à une maladie rare comme l'A-T. Nous avons été très touchés de voir Madame Marie-Josée Jacobs, Ministre de la Famille, de la Solidarité Sociale et de la Jeunesse du Luxembourg, s'intéresser à l'A-T et prendre le temps

d'écouter les organisateurs lui expliquer la maladie et les problèmes principaux auxquels les familles sont confrontés. Après l'ouverture officielle de cette *Rencontre A-T "au Cœur de l'Europe"*, les échanges entre toutes les personnes présentes ont pu continuer autour d'un excellent dîner permettant d'apprécier les différentes spécialités luxembourgeoises et de clore agréablement cette première journée.

Le samedi matin était consacré aux avançées de la recherche et de la thérapie. René Cassou de Saint-Mathurin, bénévole de l'APRAT, pédopsychiatre et père d'un jeune homme A-T, était le modérateur de cette première session. Les différents intervenants, médecins-chercheurs et scientifiques, après être revenus sur les progrès déjà réalisés ont ensuite exposé et expliqué aux familles les résultats des différentes recherches en cours et les futurs programmes envisagés. Ainsi, nous avons pu entendre notamment le Professeur Richard Gatti, de l'Université de Los Angeles, dont les travaux ont abouti en 1988, à la localisation du gène ATM, responsable, lorsqu'il est défectueux (mutations), de l'A-T. Mais, c'est également avec beaucoup d'attention que nous avons écouté les exposés de tous les intervenants (M.-F. Croquette de Lille, D. Stoppa-Lyonnet, E. Cavaciuti et N. Andrieu de l'Institut Curie à Paris, L. Chessa et M. Leuzzi de l'Université La Sapienza de Rome, J. Hall du Centre International de Recherche sur le Cancer à Lyon, de J. Mariani de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, V. Pierro de Rome, J.-O. Bay du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand et de N. Foray de l'European Synchrotron Research Facility à Grenoble). Il devait y avoir aussi des médecins et chercheurs de Pologne et d'Allemagne mais ils n'ont pu, pour des raisons de santé, être présents.

En bref, nous pouvons dire que la protéine ATM (codée par le gène ATM) est au centre de tout le mécanisme de réparation de l'ADN des cellules. On sait que son rôle est essentiel dans l'expression de nombreuses autres protéines avec lesquelles elle se combine. Plus la recherche avance plus la situation est complexe avec la découverte de nouvelles protéines liées à la protéine ATM, et donc de nouvelles imbrications. Si, à l'heure actuelle, aucune solution thérapeutique n'existe, il faut garder espoir, car de nombreux programmes de recherche en cours laissent espérer des résultats prometteurs pour les années à venir. Et il ne faut pas oublier que la recherche ne se limite pas à l'étude de gènes mais que de nombreux laboratoires travaillent à l'élaboration de nouveaux traitements ou à l'amélioration de ceux existants pour lutter contre tel ou tel symptôme de l'A-T et leurs conséquences (problèmes neurologiques, infections, cancers). Par rapport à ce que l'on pouvait entendre ou lire, il y a encore quelques années, l'espérance de vie ne cesse d'augmenter.

Les problèmes d'intégration scolaire puis sociale, les problèmes liés à la vie quotidienne, au besoin d'autonomie qu'il faut concilier avec le handicap se font aussi, avec le temps, plus cruciaux et constituent une lutte de tous les instants pour les familles et les personnes A-T. La seconde session de cette rencontre était donc consacrée, l'après-midi du samedi, à cet aspect social de la vie avec une maladie invalidante comme l'A-T.

La vie sociale commençant à l'école, un état des lieux de l'intégration scolaire en Europe a donc été dressé par les premiers intervenants de cette seconde table ronde, Roland Labrandine et Maurice Daubannay, qui ont œuvré pendant des années à l'intégration scolaire d'élèves handicapés. Le dialogue qui s'est instauré avec les familles et professionnels présents a permis de voir ce qu'il en était dans les autres pays européens tels que la Belgique, le Luxembourg, l'Italie et l'Allemagne.

Mais la vie sociale c'est aussi le quotidien et la rééducation joue là un rôle essentiel pour permettre aux enfants et adultes A-T d'acquérir et conserver, malgré l'ataxie et ses conséquences de plus en plus invalidantes, un maximum d'autonomie pour les gestes quotidiens et pour permettre de vivre ainsi le plus normalement possible avec leur handicap. La rééducation fut donc évoquée par plusieurs intervenants (médecin spécialiste en rééducation fonctionnelle, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, et orthophoniste) qui sont venus faire part de leur expérience avec des enfants ou des adultes A-T et ont ensuite dialogué avec les familles présentes.

Enfin, au-delà de cette autonomie dans la vie quotidienne, il a été question des adolescents et a fortiori des adultes A-T qui aspirent à une autonomie plus large encore et veulent vivre avec plus d'indépendance. Ce grand problème auquel doivent faire face de nombreux parents a été soulevé avec des exemples français, allemand et italien. Et là encore, des différences sont à noter selon les pays et leur système social mais, pour tous, il s'avère néanmoins que les aides financières et humaines sont souvent insuffisantes pour permettre réellement aux adultes A-T de vivre le plus possible comme tout le monde.

La rencontre du Luxembourg se terminait le dimanche avec la visite organisée dans un parc animalier, le *Parc Merveilleux de Bettembourg*. Cependant, le groupe des familles allemandes a préféré rester à l'hôtel pour discuter des problèmes spécifiques à l'Allemagne. Les parents étaient très heureux de pouvoir discuter ainsi et l'idée d'une rencontre allemande a été projetée. Elle aura lieu dans quelques mois.

Merci infiniment à l'APRAT et à Mme Mireille Gervasoni ainsi qu'à la famille Zanier-Ebel pour avoir permis la réalisation de cette rencontre AT internationale!



MOMENT DE DÉTENTE POUR LES FAMILLES : LA BALLADE DANS LE PARC MERVEILLEUX DE BETTEMBOURG

RENCONTRE A-T "AU CŒUR DE L'EUROPE" des 7, 8 et 9 Mai 2004 au Luxembourg

par **Mimma** et **Rossano TUGNOLO**, fondateurs de l'association *Gli Amici di Valentina*

L'association *Gli Amici di Valentina* a participé, pour le compte des familles A-T italiennes, à l'organisation du congrès du Luxembourg dans un esprit constructif. Nous savons, oh combien les parents subissent de plein fouet les problèmes liés à l'Ataxie-Télangiectasie qu'ils doivent affronter chaque jour! C'est pourquoi nous avons cru et croyons au bénéfice que peut apporter une telle rencontre, organisée avec quelques pays d'Europe, afin de projeter un message d'espoir mais aussi de construire tous ensemble cette espérance.

Nous devons tous lutter pour l'intégration scolaire dans une situation de normalité en refusant les écoles dites "spéciales" comme futur pour nos enfants.

L'espérance, même si elle est encore lointaine, que nous a donnée le professeur Richard Gatti à propos des possibilités d'une thérapie doit nous stimuler tous afin d'affronter les problèmes et les obstacles que l'Ataxie-Télangiectasie nous oppose.

Et, après tout, pourquoi ne pas penser, dans un futur proche à soigner la maladie ? Certes avec beaucoup de prudence, le professeur Gatti en a fait envisager la possibilité. C'est pourquoi, nous ne devons pas nous laisser abattre et travailler tous ensemble, chacun avec ses propres forces.



POURSUITE DU DIALOGUE FAMILLES / INTERVENANTS (ICI AVEC LE PROFESSEUR RICHARD GATTI) AU COURS DES PAUSES REPAS

INTRODUCTION

par Richard GATTI,

du Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA) et Directeur scientifique de l'*AT Medical Research Foundation (ATMRF)*.

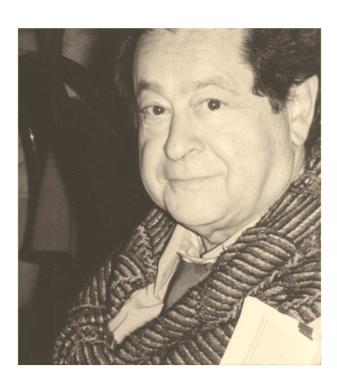
Beaucoup de personnes recherchent leur mission dans leur vie et ne la trouvent jamais. Au Luxembourg, le *Parc Hôtel* était rempli de gens courageux - parents, enfants, grand-parents, enseignants, rééducateurs et scientifiques - tous investis d'une mission, améliorer la vie de ceux qui sont atteints par l'A-T. Des familles étaient venues non seulement du Luxembourg, de France, d'Italie, d'Allemagne mais aussi de cinq autres pays.

La plupart des participants sont arrivés tôt et sont restés le jour suivant le workshop afin de multiplier les occasions d'échanger les uns avec les autres. Personnellement, j'ai rencontré beaucoup de vieux amis et je m'en suis fait quelques nouveaux. J'ai pu avoir de longues et sérieuses discussions scientifiques avec mes collègues, Nicolas Foray, Alfredo Brusco, Dominique Stoppa-Lyonnet, Nadine Andrieu, Janet Hall, Luciana Chessa, Nancy Uhrhammer et Jacques-Olivier Bay, pour ne nommer qu'eux. Nicolas Foray et moi supervisons une nouvelle étudiante dans un effort de collaboration franco-américaine (quelle idée originale!), qui est en partie financée par l'APRAT. Alfredo Brusco enverra le mois prochain l'un de ses étudiants à Los Angeles pour nous aider à l'analyse des corrélations génotype-phénotype. Luciana Chessa est venue le mois dernier pour visiter notre laboratoire et nous sommes actuellement en train de compléter les analyses des mutations dans les familles italiennes. Nancy Uhrhammer (PhD, UCLA) a le projet d'ajouter à la liste des tests du laboratoire du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand, dans un cadre de recherche, les tests de mutations ATM chez les patientes atteintes de cancer du sein survenu dans un contexte familial. Jacques-Olivier Bay (Post-doc à l'UCLA) m'a parlé des transplantations de moelle osseuse réalisées au Centre Jean Perrin.

Lors de la soirée précédant le début du workshop, René Cassou de Saint-Mathurin (pédopsychiatre et parent d'un jeune homme atteint d'A-T) a réuni, en tant que modérateur de la session du samedi matin, les quinze scientifiques concernés, afin d'organiser au mieux les trois heures consacrées à la présentation des résultats récents de nos recherches. Nous avons décidé que Marie-Françoise Croquette (généticienne) débuterait par une introduction pour les familles sur la biologie de l'A-T, ce qu'elle fit de façon éloquente. Jean Mariani (neurobiologiste) a résumé ses recherches sur la fonction cérébelleuse chez des souris dépourvues de gène ATM, montrant que ces souris ne réussissaient pas très bien le test du rotating rod (c'est-à-dire qu'elles ne se maintenaient pas bien en équilibre sur un axe pivotant) alors qu'au niveau cérébral il y a peu d'évidence pour qu'elles présentent des lésions microscopiques. Ceci suggère que les cellules neurologiques ne seraient pas détruites mais seraient dans un état de "détresse" avec des dysfonctionnements non visibles que nous devons mesurer à l'aide d'outils qui restent encore à trouver. Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, Luciana Chessa et moi-même avons parlé des mutations du gène ATM et du déficit de protéine ATM chez les patients A-T, des éléments qui doivent être décrits soigneusement chez tous nos patients, surtout maintenant que les techniques sont largement disponibles. Des diagnostics confirmés par des analyses moléculaires sont d'autant plus importants qu'arrivent à l'horizon de possibles thérapies (d'ici 3 à 7 ans). Nicolas Foray a expliqué les phénomènes de cassures de l'ADN et de leur réparation par différents mécanismes (recombinaison homologue ou "non-homologous and joining"). Dominique Stoppa-Lyonnet, Nadine Andrieu et Ève Cavaciuti ont décrit la démarche française pour estimer précisément les risques de cancer du sein chez les porteuses de mutation (un challenge en cours). Vincenzo Leuzzi et Marcello Pierro (de Rome) ont décrit les efforts pour documenter les altérations neurologiques chez les patients A-T. Ces méthodes de documentation seront aussi importantes pour évaluer les progrès lorsque de nouvelles thérapies devront être évaluées.

Au cours de la seconde session, des parents, des enseignants et des rééducateurs ont discuté des programmes disponibles, des meilleures façons d'aider les patients A-T et des principaux obstacles qu'ils risquent de rencontrer dans le futur. Les parents ont semblé très préoccupés de donner à leurs enfants une bonne estime d'eux-mêmes, de recevoir plus d'aide des pouvoirs publics et de recevoir des conseils sur la façon de traiter certains des symptômes de l'A-T les plus préoccupants, comme par exemple les troubles de la salivation. Beaucoup d'intervenants qualifiés ont répondu à ces questions difficiles. Toutes les présentations et discussions étaient admirablement traduites simultanément en français, italien, anglais et allemand.

Je ne suis pas certain de pouvoir apprécier le nombre de personnes qui ont rendu possible ce workshop, mais une mère, Mireille Gervasoni, représentait l'esprit de cet événement, "l'esprit de corps" ou même "l'esprit de cœur". D'autres ont apporté leur aide à l'organisation de l'hébergement, des repas (avec le vin !), des transports des familles et des participants (Christiane et Patrick Zanier-Ebel), à la conception de l'affiche colorée du workshop (Christine Lamoine) et n'oublions pas la soirée "chansons" au bar de l'hôtel que j'ai beaucoup appréciée ! Une phrase pour résumer cette expérience : MISSION ACCOMPLIE.



Rencontre A-T "Au Cœur de l'Europe"

PROGRÈS SCIENTIFIQUES & RÉÉDUCATION, INTÉGRATION, AUTONOMIE

TABLE RONDE - I

PRÉSENTATION POUR LES FAMILLES A-T DES PROGRÈS DANS LES DOMAINES DE LA RECHERCHE ET DES THÉRAPIES

Modérateur:

René Cassou de Saint-Mathurin (pédo-psychiatre et parent d'un jeune AT)

Participants:

Nadine Andrieu (Institut Curie - Paris)

Jacques-Olivier Bay (Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand)

Alfredo Brusco (Université de Turin)

Ève Cavaciuti (Institut Curie - Paris)

Luciana Chessa (Université La Sapienza - Rome)

Marie-Françoise Croquette (Laboratoire de cytogénétique, Hôpital Saint-Antoine - Lille)

Nicolas Foray (European Synchrotron Research Facility - Grenoble)

Richard Gatti (Université de Los Angeles)

Janet Hall (Centre International de Recherche sur le Cancer - Lyon)

Vincenzo Leuzzi (Université La Sapienza - Rome)

Jean Mariani (Institut des Neurosciences, Université Pierre et Marie Curie - Paris)

Marcello Pierro (Hôpital Bambin Gesù - Rome)

Dominique Stoppa-Lyonnet (Institut Curie - Paris)

Nancy Uhrhammer (Centre Jean Perrin - Clermont-Ferrand)

L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE (A-T)

connu antérieurement sous le nom de syndrome de Louis-Bar

par Marie-Françoise CROQUETTE,

généticienne en exercice jusqu'en 2004 au laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Saint-Antoine à Lille

I - NOTIONS PRÉLIMINAIRES INDISPENSABLES

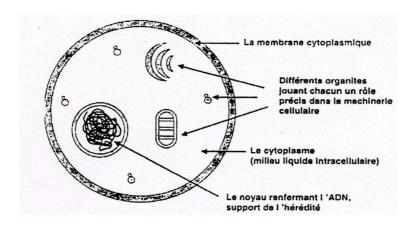
(reprise partielle du document réalisé en collaboration avec l'IRTS - Nord-Pas-de-Calais)

Voici quelques notions de génétique fondamentale et de cytogénétique afin de pouvoir comprendre les différents mécanismes impliqués dans les maladies génétiques rares.

■ LA CELLULE

- Chaque individu est constitué de milliards de cellules toutes dérivées d'une seule cellule à 46 chromosomes résultant de la fusion d'un spermatozoïde qui apporte 23 chromosomes et d'un ovule qui en apporte également 23.
- Une cellule peut être assimilée à une balle, elle est limitée par une enveloppe, la membrane cytoplasmique, le cytoplasme ou milieu intracellulaire dans lequel baigne le noyau et différents éléments nécessaires à la vie cellulaire.

LA CELLULE ET SES DIFFÉRENTS CONSTITUANTS



- Le noyau qui flotte dans le cytoplasme renferme la molécule d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) sous forme d'un long filament de plus d'un mètre de long compacté dans un très petit volume, sous forme de 23 paires de chromosomes invisibles quand la cellule est au repos.

L'ADN EN QUELQUES CHIFFRES

La molécule d'ADN est composée d'un enchaînement de plus de 3 milliards d'unités A, C, G et T.

Dans chacune de nos cellules la longueur de cette molécule est supérieure à un mètre.

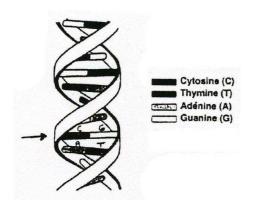
Cet ADN est compacté dans le noyau de la cellule sous forme de 23 paires de chromosomes : un jeu nous provenant de notre père, l'autre provenant de notre mère.

On estime aujourd'hui entre 30 000 et 40 000 le nombre d'informations (ou gènes) porté par cet ADN, informations codant pour des molécules (les protéines) dont le rôle est bien précis dans la machinerie cellulaire.



- chaque gène contient une information très précise pour l'élaboration de molécules définies par un code contenu dans le gène : c'est le **code génétique**.

LA STRUCTURE DE L'ADN



L'ADN présent dans la quasi-totalité de nos cellules est composé de 2 brins assemblés de manière à former une double hélice.

4 molécules seulement participent à la constitution de cette "macromolécule" :

Adénine (A), Thymine (T), Cytosine (C), Guanine (G).

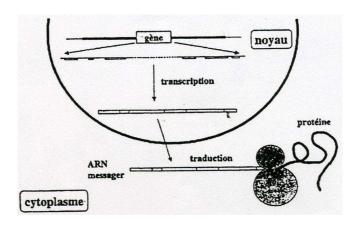
La cohésion et la stabilité de la molécule d'ADN sont dues à une complémentarité totale : A-T et G-C.

- La molécule d'ADN est le support de notre hérédité : elle porte les informations = les gènes. 30 000 à 40 000 gènes seraient le support de tout notre être depuis la mise en place chez l'embryon de tous les organes, leur fonctionnement, l'adaptation aux changements... jusqu'au programme de la mort cellulaire (apoptose) et de la mort de l'individu.
- La molécule d'ADN a une structure en double hélice et peut-être comparée à une échelle. 4 composants fondamentaux seulement participent à la construction de cette énorme molécule qu'est l'ADN. Ces 4 composants sont symbolisés par 4 lettres ATCG (Adénine, Thymine, Cytosine, Guanine); les deux brins d'ADN en hélice sont stables et unis grâce à une complémentarité entre A qui se met toujours en face de T et G en face de C.

■ QU'EST-CE QU'UN GÈNE?

- C'est une toute petite partie de la molécule d'ADN. C'est un enchaînement des lettres ATCG sur une certaine longueur (quelques centaines de lettres à quelques milliers). Le gène peut être comparé au chapitre d'un livre dont 4 lettres seulement constitueraient les mots. Ces lettres prises trois par trois ont une signification : c'est le **code génétique**. La lecture n'est pas continue et le message est interrompu par des séquences **de stop**. Par exemple, le gène codant pour la dystrophine du muscle (altéré dans la myopathie de Duchenne de Boulogne) est composé de 79 morceaux interrompus par des séquences qui n'ont pas de signification. Le gène porté par l'ADN est d'abord transcrit sous forme d'un messager (ARN messager). Ce messager va sortir du noyau et se retrouver dans le cytoplasme où il va être lu par des organites (petits éléments : les ribosomes) qui se trouvent dans ce cytoplasme. L'ARN messager peut être assimilé à une bande magnétique lue dans une tête de magnétophone (le ribosome) pour produire un "son" : la protéine. Le ribosome lit la bande d'ARN messager trois lettres par trois lettres : c'est la traduction.

LE PASSAGE DU GÈNE A LA PROTÉINE



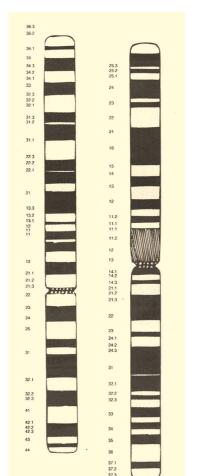
- Tout gène a un "starter" appelé îlot CpG. La transcription en messager ne peut se faire si le "starter" est bloqué, par exemple, par des radicaux méthyl (CH3). C'est la méthylation qui désactive la fonction du gène, la levée de la méthylation réactive le gène.

■ LES CHROMOSOMES

- Les chromosomes sont bien visibles, au moment où la cellule va se diviser pour donner deux cellules identiques. Ces chromosomes ont la forme de deux chromatides sœurs, l'une ayant servi de modèle à la réplique de l'autre, et sont réunies entre elles par un rétrécissement : le centromère. Chaque chromosome, à ce stade, est formé d'un bras court dont le symbole est "p" et d'un bras long dont le symbole est "q" réunis par le centromère.



- Une nomenclature internationale a été mise en place pour un langage international dans l'expression des résultats des caryotypes. D'abord le nombre : 46, puis les chromosomes sexuels observés séparés par une virgule ; exemples :
 - 46, XX = caryotype de type féminin
 - 46, XY = caryotype de type masculin
 - 47, XXY = syndrome de Klinefelter
 - 45, X =syndrome Haplo X dit de Turner
- Les anomalies chromosomiques peuvent représenter du matériel chomosomique en plus (trisomie, duplication) ou en moins (délétion) ; exemples :
 - 47, XX + 21 = trisomie 21 chez une petite fille
 - 46, XY, del(15) (q11q13) = syndrome de Prader Willi par perte (délétion) au niveau du bras long du chromosome 15 de la bande 11 à 13.
- La nomenclature internationale a établi des bandes avec des numéros tout au long de ces chromosomes, chaque anomalie chromosomique détectée est écrite grâce à toute une panoplie de symboles reprise dans cette nomenclature internationale ; exemples :
 - 46, XY, fra(X) (q27.3), Y = fragilité des bras longs d'un chromosome X chez un garçon dans les bandes 27 sous bandes 23.
 - 46, X, fra(X) (q27.3) = fragilité des bras longs d'un chromosome X chez une fille dans les bandes 27 sous bandes 23.



REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES CHROMOSOMES 1 ET 2

■ QUELQUES DÉFINITIONS

Génotype:

Patrimoine héréditaire de l'individu dépendant des gènes des cellules reproductrices dont il est issu. Exemple, un groupe sanguin :

- le gène A est donné par l'ovule
- le gène O est donné par le spermatozoïde
- le génotype de l'individu est donc AO.

Phénotype:

manifestation apparente du patrimoine héréditaire de l'individu. Exemple : un sujet de génotype AO aura un groupe sanguin de type A car le gène O est masqué par le gène A appelé dominant. Un sujet de génotype AB aura également un phénotype AB car les gènes A et B sont tous les deux dominants et s'expriment tous les deux. Un sujet de phénotype B peut être de génotype BO ou BB, de même un sujet de groupe A peut être soit AO comme vu précedemment mais également AA. Un sujet de phénotype O est obligatoirement de génotype OO. O est de caractère dit récessif et pour que le phénotype s'exprime, il faut que les deux gènes reçus soient O.

Phénotype comportemental:

ensemble de signes caractérisant le comportement et relevant d'une anomalie génétique.

Caryotype:

étude de l'équipement chromosomique d'un individu, carastéristique d'une espèce donnée. Espèce humaine : 46 chromosomes (sujet masculin : 46, XY et sujet féminin : 46, XX).

Sonde moléculaire spécifique (cytogénétique moléculaire) :

fragment d'ADN dont la séquence est spécifique et complémentaire de la même séquence d'ADN située en point précis d'un chromosome et permettant de voir des manques (délétions) ou des plus (duplications) sur les chromosomes, anomalies invisibles même sur des chromosomes de très haute définition, et permettant de voir des anomalies de très petite taille.

II - HISTORIQUE DE L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE

■ DANS LA PREMIÈRE MOITIÉ DU XX^e SIÈCLE (L.A.D. Syllaba, D. Louis-Bar...)

- > SYLLABA L.A.D., HENNER K., "Contribution à l'indépendance de l'athétose double idiopathique et congénitale. Atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival, intégrité psychique", *Rev. Neurol.*, 1926, 1(5), 541-562.
- ➤ LOUIS-BAR D., "Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires, cutanées et conjonctivales symétriques à disposition naevoïde et des troubles cérebelleux", *Conf. Neurologica* (Basel), 1941, 4, 32-42.

■ 1958 (E. Boder)

- ➤ BODER E., SEDGWICK R.P., "Ataxia-Telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection", *Pediatrics*, 1958, 21(4), 526-554.
- Elena Boder, pédiatre américain à Los Angeles, a eu un rôle fondamental pour reprendre, dans les années 50, les études sur le syndrome de Louis-Bar. Ses travaux avec R. P. Sedgwick ont permis une meilleure définition de la maladie. C'est elle qui lui donna le nom d'"Ataxie-Télangiectasie".

■ Jusqu'en 1976,

- le diagnostic était uniquement basé sur les observations cliniques.

■ 1976 (A. Al Saadi) => Observation de cassures chromosomiques

- AL SAADI A., PALUTKE A., "Evolution of chromosomal aberrations in ataxia telangiectasia", *Excerpta Medica Int. Cong.*, 1976, Ser. 397, Abstr. 278.
- Rappel : **un chromosome** = chacun des éléments du noyau de la cellule contenant les gènes.
- Les chromosomes sont des spirales d'ADN disposées par paires dans le noyau des cellules ordinaires et isolées dans les cellules sexuelles (ovules, spermatozoïdes).
- Le caryotype (ensemble des chromosomes) = 46 chromosomes, dans l'espèce humaine, rangés par paires de 1 à 22 du plus grand jusqu'au plus petit et deux chromosomes sexuels : XX chez la femme et XY chez l'homme. Au total, on compte 23 chromosomes paternels dans le spermatozoïde (22 + X ou Y) et 23 chromosomes maternels dans l'ovule (22 + X).

■ 1980 (A. Aurias, B. Dutrillaux, J. Lejeune)

- AURIAS A., DUTRILLAUX B., BURIOT D., LEJEUNE J. et al., "High frequencies of inversions and translocations of chromosomes 7 and 14 in ataxia-telangiectasia", *Mutat. Res.* 69, 1980, 369-374.
- Grâce à l'amélioration des techniques, on peut marquer les chromosomes que l'on veut étudier. Un grand pas est donc franchi pour le diagnostic de l'A-T.
- Bandes sur les chromosomes = code barre spécifique de chaque chromosome (de chaque paire). Dans l'A-T les chromosomes qui connaissent le plus de remaniements (translocation, inversion) sont les chromosomes 7 et 14

CHROMOSOME 7

CHROMOSOME 14

■ 1985 (E. Boder, R. Gatti, M.C. Paterson, Y. Shiloh, M. Swift, A.M. Taylor...)

- Progression des travaux de recherche ; quelques exemples des nombreuses publications :
- ➤ BODER E., "Ataxia-Telangiectasia: an overview", in: *Ataxia-Telangiectasia: genetics, neuropathology and immunology of a degenerative disease of childhood*, éd. par R.A. GATTI et M. SWIFT, New York, R. Alan Liss, 1985, 1-63.
- ➤ PATERSON M.C. et al., "Cellular hypersensitivity to chronic? radiation in cultured fibroblasts from ataxia-telangiectasia heterozygotes", in: Ataxia-Telangiectasia: genetics, neuropathology and immunology of a degenerative disease of childhood, éd. par R.A. GATTI et M. SWIFT, New York, R. Alan Liss, 1985, 73-87.
- ➤ SHILOH Y. et al., "Cells from patients with ataxia telangiectasia are abnormally sensitive to the cytotoxic effect of a tumor promoter, phorbol-12-myristate", Mutat. Res., 1985, 149, 283-286.
- > SWIFT M., "Genetics and epidemiology of ataxia-telangiectasia", kroc Found Ser 19, 1985, 133-146.
- > TAYLOR A.M. et al., "Unscheduled DNA synthesis induced by streptonigrin in ataxia telangiectasia fibroplasts", *Carcinogenesis*, 1985, 6, 945-947.

■ 1988 (R. Gatti)

- ➤ GATTI R.A., BERKEL I., BODER E., BRAEDT G., CHARMLEY P., CONCANNON P. et al., "Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23", *Nature*, 1988, 336, 577-580.
- Les techniques de biologie moléculaire ont permis la localisation du gène ATM (ATmutated) sur les bras longs du chromosome 11

CHROMOSOME 11



- Rappel : **un gène** = élément du chromosome constitué d'un segment d'ADN. C'est le message qui va être lu et traduit en une protéine (à l'image de la bande magnétique d'une cassette audio ou vidéo qui traduit des sons et des images).

ADN (Acide Désoxyribonucléique) des chromosomes

Transcription

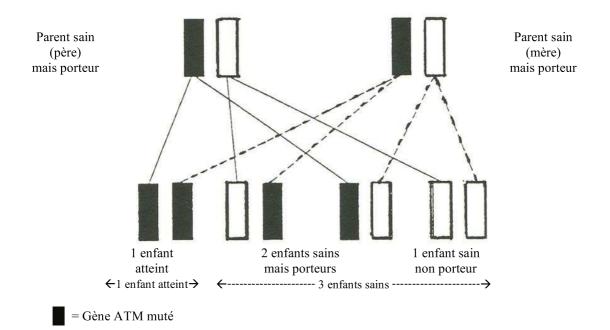
ARNm (Acide Ribonucléique messager)

Traduction

Protéine

Comment est transmise l'A-T?

- 3 possibilités (voir schéma ci-dessous)
- Le choix du chromosome 11 paternel ou maternel se fait au hasard. Le risque d'avoir un enfant atteint si chacun des parents est porteur du gène ATm est de l'ordre de 25 %.



■ 1993 (F. Cornelis)

- CORNELIS F., JARNES M., CHERIF D., TOKINO T., DAVIES J., GIRAULT D., BERNARD C., CROQUETTE M.F., THEAU D., AVET-LOISEAU H., LITT M., BERGER R., NAKAMURA Y., LATHROP M., JULIER C., "Precise localization of a gene responsible for Ataxia-Telangiectasia on chromosome 11q.", NATO ASI Series, Vol. H 77, Ataxia-Telangiectasia, éd. par R.A. GATTI and R.B. PAINTER, 1993.
- Avec le progrès des techniques cytogénétiques (FISH = fluorescent in situ hybridization), on aboutit à une meilleure localisation du gène ATM.

■ 1995 (K. Savitsky, Y. Shiloh)

- SAVITSKY K., BAR-SHIRA A., et al., "A single ataxia-telangiectasia gene with a product similar to PI3 kinase", Science, 1995, 268, 1749-1753.
- > SHILOH Y., "Ataxia-Telangiectasia: closer to unraveling the mystery". Eup. J. Hum. Genet., 1995, 3, 116-138.
- Le gène ATM est isolé et séquencé (Y. Shiloh) et on connaît la succession de lettres du code génétique. Cela conduit à l'étude des mutations.
- **Une mutation** = toute modification d'une ou plusieurs lettres dans l'ordre spécifique d'un gène. Il en existe plusieurs sortes : perte d'une ou plusieurs lettres = délétion ; remplacement d'une ou plusieurs lettres ; inversion de lettres...

■ Depuis 1995

- On compte, dans le monde entier, de nombreux programmes de recherche centrés sur les rôles de la protéine du gène ATM. Quelques exemples des nombreuses publications :
- ➤ TAYLOR A.M.R., METCALFE J.A., THICK J., MAK Y.F., "Leukemia and lymphoma in ataxiatelangiectasia", *Blood*, 1996, 87, 423-438.
- LAVIN M.F., SHILOH Y., "The genetic defect in ataxia-telangiectasia", *Annu. Rev. Immunol.*, 1997, 15, 177-202.
- ➤ GATTI R.A., "Ataxia-Telangiectasia", in: *The genetic basis of human cancer*, éd. par B. VOGELSTEIN et K.W. KINSLER, New York, McGraw-Hill, 1998, 275-300.
- ➤ BAY J.-O., UHRHAMMER N., HALL J., STOPPA-LYONNET D., BIGNON Y.-J., "Fonctions de la protéine ATM et aspects phénotypiques de l'ataxie-télangiectasie", *Médecine/Sciences*, 1999, 15, 1086-1095.
- LI S., TING N.S., ZHENG L., CHEN P.L., ZIV Y., SHILOH Y., LEE E.Y., LEE W.H., "Functional link of BRCA1 and ataxia-telangiectasia gene product in DNA damage response", *Nature*, 2000, 406, 210-215.
- ➤ KHANNA K., LAVIN M., JACKSON S., MULHERN T., "ATM a central controller of cellular responses to DNA damage". *Cell Death Differ.*, 2001, 8, 1052-1065.
- ➤ SUN X., BECKER-CATANIA S.G., CHUN H., et al., "Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using radiosensitivity testing", *The Journal of Pediatrics*, 2002, vol. 140, n° 6, p. 724-731.
- FORAY N., MAROT D., GABRIEL A., RANDRIANARISON V., M.CARR A., PERRICAUDET M., ASHWORTH A., JEGGO P. "A subset of ATM and ATR dependent phosphorylation events requires the BRCA1 protein", *The EMBO Journal*, 2003, vol. 22, n° 11, 2860-2871.
- Il résulte de ces travaux qu'ATM interagit avec beaucoup d'autres protéines. Entre autres :
 - dans la détection des dommages créés à l'ADN (chromosomes) par les radiations, les agents chimiques...:
 - dans la réparation de l'ADN : survie cellulaire, mort cellulaire (apoptose);
 - ...
- L'expérimentation se fait à partir d'animaux modèles (souris). Depuis la découverte des cassures chromosomiques jusqu'à aujourd'hui, l'objectif de tous les travaux menés est bien sûr d'arriver à un diagnostic plus fiable permettant de faire un diagnostic anténatal mais il s'agit aussi de mieux connaître le gène ATM, la protéine qu'il code et ses rôles.
- Ces différents rôles de la protéine d'ATM sont indispensables à connaître pour envisager une thérapie.

En conclusion, la recherche sur l'A-T a connu depuis 1976 de grandes avançées, des paliers importants ont été franchis. Bien sûr, cela n'est pas assez rapide, surtout pour les familles, mais la connaissance sur le fonctionnement d'ATM, et par conséquent sur ses dysfonctionnements responsables de l'Ataxie-Télangiectasie, est de plus en plus approfondie. Et malgré les difficultés que représente pour les chercheurs la découverte de mécanismes cellulaires toujours plus complexes, la recherche avance et les prochaines étapes seront franchies.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE DE L'A-T

par **Dominique STOPPA-LYONNET** et **Antony LAUGÉ**, service de Génétique Oncologique de l'Institut Curie, Paris

L'Ataxie-Télangiectasie (A-T) est une maladie génétique rare qui touche de l'ordre d'un enfant sur 100 000. Sachant qu'il y a près de 800 000 naissances par an en France, le diagnostic d'A-T est donc porté une dizaine de fois par an. La suspicion du diagnostic est portée devant des signes neurologiques ou des infections à répétition chez un enfant âgé en général de 2 à 4 ans.

L'A-T est consécutive, dans la très grande majorité des cas, à l'altération des deux copies (ou allèles) du gène ATM (AT Muté). Rappelons que notre patrimoine génétique est composé d'environ 30 000 gènes répartis sur 23 chromosomes. Pour chaque gène (sauf la plupart des gènes portés par les chromosomes X et Y), nous avons deux copies, l'une d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle. Dans moins de 5 % des cas, il s'agit d'altération du gène MRE11. Les gènes ATM et MRE11 sont l'un et l'autre situés sur le chromosome 11. Ces altérations ou mutations ont été transmises par chacun des parents, porteurs l'un et l'autre d'une altération du gène ATM (ou MRE11) sur l'un des deux allèles. Les parents sont dits porteurs à l'état hétérozygote. Un couple de parents porteurs d'une altération du gène ATM a un risque sur quatre d'avoir un enfant atteint (1/2 x 1/2).

Le gène ATM code pour une protéine, ATM, impliquée dans le contrôle de la réparation des cassures de l'ADN. La protéine ATM a de nombreuses actions cellulaires :

- 1) elle détecte les cassures double-brin de l'ADN,
- 2) elle oriente la cellule vers l'apoptose (mort cellulaire programmée) lorsque les cassures de l'ADN sont trop nombreuses,
- 3) ou bien elle arrête le cycle cellulaire pour permettre à la cellule de réparer,
- 4) elle mobilise certaines protéines de réparation de l'ADN dont la protéine MRE11.

Les cassures double-brin de l'ADN surviennent spontanément lors de la division cellulaire ; elles sont aussi impliquées physiologiquement dans la maturation de certains gènes du système immunitaire (gènes des récepteurs T de l'antigène, gènes des immunoglobulines ou anticorps).

Le gène ATM est un gène de très grande taille dont la séquence codante (qui est traduit en protéine) compte plus de 10 000 nucléotides ou paires de bases, répartis sur 62 fragments ou exons. Les mutations du gène ATM sont nombreuses. Elles peuvent concerner chacun de ces 10 000 nucléotides. Près de 350 mutations différentes ont été rapportées dans la banque internationale de mutation du gène ATM gérée par Patrick Concannon :

(http://www.benaroyaresearch.org/investigators/concannon_patrick/atm.htm).

3056 aa (350 kDa) Distribution des 129 mutations du gène ATM identifiées après l'étude de 123 enfants atteints d'ataxie-télangiectasie ou chez lesquels le FATC Délétion de grande taille 300 p53 X Polymorphisme P-3 Kinase Variant inconnu 2, 2, 3 250 FAT 200 × Variant rare non causal Insertion « in-frame » Faux sens délétère × 150 c-Abl Leucine zipper caspase 3 × 100 ß-adaptin × Délétion « in-frame » diagnostic est suspecté. 50 Tronguante p53 / BRCA1

Plusieurs stratégies d'analyse du gène ATM ont été proposées : analyses à partir d'un prélèvement sanguin de l'ARN, de l'ADN ; techniques de criblage de mutation, séquençage direct... Quelle que soit la stratégie utilisée, ces analyses sont difficiles et longues. Elles nécessitent plusieurs mois de travail au laboratoire.

Nous proposons dans les lignes qui suivent de rapporter notre expérience d'analyse du gène ATM. Nous verrons quelle est l'estimation de notre sensibilité de détection de mutation. Nous verrons également quels sont les éléments cliniques ou biologiques les plus prédictifs du diagnostic d'A-T.

Entre 1996 et 2003, 138 cas d'enfants, appartenant à 123 familles différentes, ont été référés au service de génétique de l'Institut Curie. Ils présentaient 1 à 5 des caractéristiques suivantes :

- 1) ataxie cérébelleuse et/ou difficultés de la coordination des mouvements des yeux et du cou (ou apraxie oculomotrice),
- 2) sensibilité particulière aux infections,
- 3) télangiectasies (dilatations des vaisseaux de l'œil),
- 4) élévation du taux sanguin d'alphafœtoprotéine,
- 5) remaniements chromosomiques acquis mis en évidence par l'étude du caryotype.

Nous avons analysé le gène ATM par une approche essentiellement ARN. 129 mutations conduisant à une protéine ayant perdu sa fonction biologique ont été identifiées. De plus, 14 autres mutations de signification biologique inconnue ont été repérées. Si on retient les 78 familles dont les enfants atteints présentaient 4 ou 5 des critères diagnostiqués de la maladie et cités plus haut, 137 mutations différentes étaient attendues (prise en compte de la consanguinité des parents), 109 mutations ont été identifiées. On peut donc retenir que notre sensibilité de détection de mutation du gène ATM est de l'ordre de 80 % (109/137). Une stratégie "ADN" devrait nous permettre d'augmenter notre sensibilité. De plus, l'analyse systématique du gène MRE11 permettra de gagner quelques pourcentages de sensibilité. Les critères les plus prédictifs de l'identification de mutation du gène ATM sont, en dehors de l'ataxie, les remaniements chromosomiques et l'élévation du taux d'alphafœtoprotéine. En d'autres termes, ces deux examens sont très précieux pour l'orientation du diagnostic devant une suspicion d'A-T.

En résumé, l'étude moléculaire du gène ATM (et MRE11) a pour objectif de confirmer un diagnostic d'A-T, en particulier lorsque tous les signes de la maladie ne sont pas présents. En effet, il existe souvent une certaine errance diagnostique devant des manifestations atténuées de la maladie. C'est aussi une aide précieuse pour le conseil génétique des parents qui ont eu un premier enfant atteint. Si les mutations du gène ATM, ou au moins l'une des deux attendues, ont été identifiées, cela permet de proposer un diagnostic prénatal. Si les deux mutations sont identifiées, le diagnostic repose sur la recherche de ces mutations au niveau des villosités choriales ou des cellules amniotiques (étude directe); si une seule des deux mutations a été identifiée, cela conduit à une approche indirecte fondée sur la reconstitution de la région du gène ATM sur les deux chromosomes 11 portés par l'enfant atteint. Les prélèvements sanguins de chacun des parents et de l'enfant atteint sont indispensables. Si le fœtus a les deux chromosomes 11 identiques à ceux de l'enfant atteint, on retiendra qu'il est porteur de l'A-T. L'identification d'une des deux mutations responsables de la maladie est indispensable pour l'approche indirecte. En effet, cela permet de

connaître le gène responsable (entre MRE11 et ATM, voire d'autres gènes de pathologies proches). Les études moléculaires ne permettent pas aujourd'hui de répondre à un couple dont l'un est hétérozygote A-T (par exemple : le frère ou la sœur d'un enfant atteint, un oncle ou une tante d'un enfant atteint) sur son risque d'avoir un enfant atteint. En effet, on ne peut systématiquement effectuer une analyse complète du gène ATM chez un conjoint. Il existe un risque d'identifier des variants de signification inconnue qui rendraient extrêmement complexe le conseil génétique. La probabilité d'avoir un enfant atteint pour un parent hétérozygote AT (sous réserve qu'il n'ait pas de relation de parenté avec son conjoint) est faible et est de l'ordre de 1/800 (1/200 x 1/4).

Enfin, lorsque l'ensemble de l'étude génétique réalisée chez un enfant atteint est négatif, il faut reconsidérer le diagnostic et s'orienter vers d'autres ataxies et en particulier vers les ataxies associées à une apraxie oculomotrice. Le neuropédiatre prenant en charge l'enfant jugera de l'opportunité de demander des études génétiques complémentaires.

Aujourd'hui, la priorité est donnée à une amélioration de la sensibilité des méthodes de détection des mutations et à la diminution des délais de réponse.

ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET PATHOLOGIES VOISINES EN ITALIE

par Luciana CHESSA,

II Facolta di Medicina e Chirurgia, Università La Sapienza, Roma

Depuis 1986, le registre italien pour l'Ataxie-Télangiectasie (RIAT) recueille des données à partir d'au moins 90 % des patients A-T italiens. À ce jour, 132 familles sont référencées dans le RIAT. Les patients présentant seulement certains symptômes d'A-T nous ont également été adressés, ce qui nous a conduit à établir un registre des A-T variantes (le RIVAT) qui a ainsi collecté les données de 32 familles.

Notre protocole de diagnostic repose sur les points suivants : l'établissement de lignées cellulaires lymphoblastoïdes pour l'étude des protéines (ATM, NBS1, MRE11, Rad50, APTX) et pour les analyses moléculaires du gène supposé défectueux (par séquençage, DHPLC), et les tests de radiosensibilité (altérations chromosomiques, tests de survie cellulaire).

Depuis que le gène ATM a été cloné en 1995, nous avons identifié 56 mutations ATM dans 85 familles italiennes (94 patients). 29 patients étaient porteurs de deux copies d'une même mutation et 65 étaient porteurs de deux mutations différentes (appelées hétérozygotes composites). Le taux de protéine ATM était nul chez 11 patients et il était réduit (de 1 à 30 % par rapport au taux normal) chez 18 patients. Les tests fonctionnels ont montré une augmentation significative de la radiosensibilité chez tous les patients porteurs de mutations dans le gène.

Par ailleurs, dans une même famille, chez des enfants d'une même fratrie atteints d'ataxie mais sans télangiectasie, deux altérations du gène MRE11 ont été identifiées (hétérozygotes composites). Ce résultat était corrélé à l'absence d'expression de la protéine MRE11. De plus, dans 6 familles dont les enfants présentaient une ataxie modérée et isolée, sans déficit immunitaire, 3 mutations du gène APTX ont été identifiées. Dans 2 autres familles dont les enfants présentaient une ataxie d'apparition tardive et des taux d'alpha-fœtoprotéine élevés, 2 mutations du gène SETX ont été identifiées. Ces études génétiques complémentaires ont ainsi permis de redéfinir le diagnostic de la maladie, il s'agissait d'Ataxie avec Apraxie Oculomotrice de type 1 et de type 2.

Une bonne description des caractéristiques cliniques et en particulier neurologiques, ainsi que les signes biologiques (par exemple, taux d'alpha-fœtoprotéine, caryotype) est très importante pour permettre d'orienter les études moléculaires afin de poser un diagnostic plus solide.

Je souhaite remercier les familles et les patients pour leur aimable collaboration, mes collègues qui collaborent au sein du registre, les organisations (MIUR, Telethon, AIRC, CNR) qui subventionnent depuis des années mes recherches, ainsi que tous les membres de mon laboratoire.

ÉTUDE DE COHORTE FRANÇAISE SUR L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE

par **Ève CAVACIUTI** et **Nadine ANDRIEU**, laboratoire Inserm Emi00-06 & Service de Biostatistiques, Institut Curie, Paris

Depuis le milieu des années 1970, les épidémiologistes s'interrogent sur l'incidence des cancers chez les personnes apparentées à un enfant atteint d'Ataxie-Télangiectasie et en particulier chez leurs parents, porteurs obligatoires à l'état hétérozygote du trait génétique. Les premières enquêtes épidémiologiques, réalisées par Swift *et al.* (1976, 1987, 1991) dans des familles d'enfants atteints, ont montré que l'incidence de certains cancers était anormalement élevée chez les hétérozygotes. La dernière étude, portant sur 161 familles, montrait un risque relatif (RR) de développer un cancer associé à l'hétérozygotie de 3,8 chez les hommes et 3,5 chez les femmes. Le RR de cancer apparaissant le plus élevé est celui de cancer du sein (CS) chez les femmes avec une estimation de 5 (Swift *et al.*, 1991). Deux autres études, analogues dans leur principe, ont rapporté des risques augmentés de CS estimés respectivement à 1,3 et 3,9 (Pippard, 1988; Borresen, 1990). Easton, dans sa méta-analyse réalisée à partir de l'ensemble des études précédentes, a estimé que le RR de CS des femmes hétérozygotes A-T est de 3,9 (Easton, 1994). Depuis 1996, quatre autres études ont été publiées donnant des estimations du RR de CS de même amplitude (Athma *et al.*, 1996; Inskip *et al.*, 1999; Olsen *et al.*, 2001).

L'étude française rétrospective, réalisée entre 1994 et 1997 à partir de 34 familles A-T a montré que le risque estimé de CS était multiplié par 3 par rapport à la population générale, chez les femmes hétérozygotes pour le gène ATM (HetAT) (Janin *et al.*, 1999). Ce risque semblait plus élevé parmi les HetAT jeunes (< 45 ans). Aucune autre localisation de cancer n'a été trouvée associée de façon significative à l'hétérozygotie (Geoffroy-Perez *et al.*, 2001).

De nombreuses questions restent encore en suspens aujourd'hui : quelle est l'estimation précise du risque de CS ? Quelle est sa variation en fonction de l'âge ? Quels sont les facteurs modificateurs du risque ? Comment varie ce risque en fonction de la nature de la mutation du gène ATM ? Quelle est la contribution des gènes de l'AT à l'incidence du CS ? Quel sont les risques des autres cancers ?

Les études épidémiologiques publiées jusqu'à ce jour ont utilisé, pour les plus anciennes, la probabilité d'être HetAT en fonction du lien de parenté avec l'enfant atteint, et pour les plus récentes, l'identification de marqueurs génétiques communs avec celui-ci. Aucune n'a étudié la relation directe entre la mutation ATM et le risque de CS.

L'identification des gènes ATM et hMRE11 permet aujourd'hui la recherche de mutations chez les enfants atteints, homozygotes au locus ATM ou hMRE11. L'identification des personnes HetAT dans leurs familles est maintenant possible, soit de façon directe si les mutations ont été mises en évidence chez l'enfant, soit de façon indirecte par l'analyse de la transmission dans la famille des marqueurs du gène ATM.

Pour tenter de répondre aux questions posées ci-dessus, une étude épidémiologique de suivi de femmes apparentées à un enfant atteint d'A-T a été mise en place : Étude CoF-AT (Étude de Cohorte Française sur l'Ataxie-Télangiectasie).

Ses objectifs sont de plusieurs ordres :

- 1) Proposer un suivi aux femmes apparentées avec une action de dépistage précoce de CS,
- 2) Estimer le risque de cancer associé aux gènes de l'A-T et en particulier le risque de CS,
- 3) Étudier le rôle de potentiels facteurs modificateurs de ce risque comme les radiations, les facteurs hormonaux, etc.,
- 4) Étudier l'histoire naturelle du CS.

Les femmes HetAT et non-HetAT sont recensées à partir des familles de l'étude familiale rétrospective que nous avons réalisée précédemment et de nouvelles familles identifiées lors du diagnostic d'A-T chez un enfant. L'étude concerne les femmes âgées de 18 ans et plus, apparentées jusqu'au 3^e degré à un enfant atteint d'A-T. Le nombre total de femmes éligibles pour l'étude est estimé à 800 environ (on estime, en effet, à 200 le nombre de familles A-T en France, soit 400 femmes HetAT et 400 non-HetAT).

Le dossier de participation envoyé aux familles contient, entre autres, une note d'information détaillée sur les objectifs et le déroulement de l'étude ainsi qu'un questionnaire épidémiologique portant sur les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents personnels de maladies et l'exposition aux facteurs de risque et facteurs modificateurs potentiels. L'inclusion dans l'étude se fait en consultation de génétique. Le médecin généticien établit un arbre généalogique, recueille des autorisations d'accès au dossier médical des apparentés atteints de cancers (indiqués lors de l'interview familial), assure un conseil génétique, prescrit une prise de sang pour identifier les mutations des gènes de l'A-T (chez l'enfant A-T et les 2 parents) ou pour analyser le statut HetAT chez les autres apparentées. Enfin, cette consultation est aussi l'occasion d'étendre l'étude aux autres femmes apparentées.

Le suivi, d'une durée de 10 ans, est à la fois médical et épidémiologique et il est identique quel que soit le statut des femmes (HetAT ou non HetAT). Le suivi médical consiste, une fois tous les 2 ans, en un examen mammaire clinique pour les femmes âgées de 25 à 40 ans et cet examen clinique est complété par une mammographie à partir de 40 ans. Cette surveillance est assurée par le médecin généraliste ou le gynécologue habituel. Le suivi épidémiologique se déroule une fois tous les 2 ans par questionnaire et par téléphone.

Le résultat des tests génétiques, une fois disponible, est rendu dans le cadre d'une consultation par un médecin généticien.

L'étude CoF-AT a débuté en mai 2003 et se trouve dans sa phase d'inclusion. À ce jour (mai 2004), 329 femmes (appartenant à 90 familles différentes) ont été contactées et 127 ont accepté de participer. L'objectif est d'inclure 800 femmes en 3 ans.

Ce projet s'inscrit dans une démarche internationale. D'autres projets similaires sont en construction dans d'autres pays ou sont d'ores et déjà en cours avec comme perspective le regroupement *in fine* des données afin d'augmenter la puissance des analyses. Parmi ces pays, nous pouvons citer en Europe : les Pays-Bas, la Norvège, l'Italie, l'Allemagne, le Royaume Uni, le Portugal, le Danemark et la Finlande. Un projet d'étude du type CoF-AT doit débuter en Australie en septembre 2004. En Tunisie, une étude de faisabilité est en cours. Enfin, une étude internationale rétrospective, coordonnée par Robert Haile et Richard Gatti aux États-Unis, associe d'autres pays comme les États-Unis, le Canada, le Costa Rica, l'Israël, la Pologne et la Turquie.

L'étude CoF-AT est multidisciplinaire, elle implique des médecins généticiens : Jean Perrin, Clermont-Ferrand), Dr Jacques-Olivier Bay (Centre Dr (CHU Sart Tilman, Liège, Belgique), Dr Dominique Stoppa-Lyonnet (Institut Curie, Paris) ainsi que les généticiens du réseau "Génétique et Cancer" de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) et du Groupe de Génétique médicale des 3^e jeudis, des biologistes moléculaires: Dr Dominique Stoppa-Lyonnet et Antony Laugé (Institut Curie, Paris), Janet Hall (Centre International de Recherche sur le Cancer - CIRC, Lyon) et des épidémiologistes (et coordination): Ève Cavaciuti, Marie-Gabrielle Dondon et Nadine Andrieu (Inserm Emi00-06, Institut Curie, Paris). Elle a pour promoteur l'Inserm (qui a souscrit une assurance conformément à la loi du 20 décembre 1988) et a reçu un avis favorable du CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Paris-Cochin en date du 26/07/2002 (Avis n° 1989), du CCTIS (Comité Consultatif sur le traitement de l'Information en matière de recherche dans le domaine de la santé) en date du 04/09/2002 (Avis n° 02.256) et de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) en date du 30/12/2002 (Avis n° 902310). Elle bénéficie du soutien financier de l'Inserm, du Ministère de la Recherche, de la Fondation de France et du Conseil Scientifique de Radioprotection d'EDF.

ALTÉRATIONS DE L'EXPRESSION DE LA PROTÉINE ATM DANS LE TISSU TUMORAL MAMMAIRE

par Janet HALL,

groupe de Réparation de l'ADN, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon

Le sein est constitué de deux types de cellules : les cellules épithéliales glandulaires sécrétrices et autour, les cellules myoépithéliales contractiles. Les études portant sur l'expression de la protéine ATM dans le tissu mammaire ont montré que, dans le sein normal, ATM est moins exprimée dans les cellules myoépithéliales que dans le noyau des cellules épithéliales.

Alors que les canaux et les lobules du sein sont composés des deux types de cellules en proportions à peu près égales, il a été observé, de façon intéressante, que les cellules myoépithéliales se transformaient rarement et qu'il était rare de trouver des tumeurs avec une différenciation myoépithéliale. Dans les carcinomes mammaires sporadiques formés à partir des cellules épithéliales sécrétrices, il a été montré que l'expression de la protéine ATM était plus faible que dans les cellules épithéliales du sein normal. Dans une étude réalisée par notre groupe, nous avons en effet observé que 75 % des tumeurs avaient un taux de protéine ATM réduit par rapport à celui présent dans les tissus mammaires normaux. Ce déficit d'expression du gène ATM était retrouvé dans le même pourcentage de carcinomes invasifs quelque soit leur grade, suggérant ainsi que cette perte d'expression de la protéine intervenait au tout début dans le développement du cancer du sein.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier les altérations de l'expression de la protéine ATM dans les tissus tumoraux et en particulier dans les tumeurs développées par des femmes porteuses à l'état hétérozygote de mutations du gène ATM.

LA PROTÉINE ATM ET LES COMPLEXES MULTIPROTÉIQUES

par Nicolas FORAY et Kristin GAMO,

RSRM Team, ID 17, European Synchrotron Research Facility (ESRF), Grenoble

Au cours de ces dernières années, la biologie des radiations a considérablement évolué. On sait aujourd'hui que les protéines s'organisent sous forme de complexes multiprotéiques et s'associent ou se dissocient, en réponse à un stress (radiations ionisantes, UV, drogues chimiothérapiques, etc.). Ainsi, une maladie génétique peut être due au dysfonctionnement de ces associations-dissociations, notamment si la protéine mutée, responsable de la maladie, sert d'armature, de lien, à toutes les autres.

L'Ataxie-Télangiectasie est causée par les mutations de ATM, une grosse protéine faisant partie d'un complexe multiprotéique contenant plus d'une vingtaine de protéines identifiées. L'hypothèse que chaque association-dissociation de protéines correspond à une fonction unique bien déterminée pourrait expliquer pourquoi les mutations de ATM se caractérisent par une multitude de symptômes cliniques, notamment :

- 1) une ataxie (perte de l'équilibre),
- 2) une forte immunodéficience (prédisposition à certaines allergies, à certaines infections),
- 3) une forte prédisposition aux leucémies.

Ainsi, peut-on corriger les principaux symptômes de l'Ataxie-Télangiectasie par une meilleure connaissance de ces associations-dissociations ?

En 2002, nous avions montré que la protéine c-Abl, responsable des leucémies chroniques ne s'associe pas normalement à d'autres protéines quand le gène ATM est muté. Ainsi, le comportement anormal de c-Abl pourrait être à l'origine de la prédisposition aux leucémies observée pour l'Ataxie-Télangiectasie. Rappelons que les patients qui possèdent une dérégulation de c-Abl ne montrent ni immunodéficience ni ataxie. Nous avons testé cette même hypothèse pour l'immunodéficience. C'est ce travail qui a été présenté pendant les rencontre A-T du Luxembourg. Il existe une maladie génétique, appelée maladie de Bruton, causée par la mutation d'une protéine appelée BTK. Cette maladie est associée à une très forte immunodéficience (mais pas d'ataxie ni de prédisposition au cancer). Nous avons observé que BTK, au départ cytoplasmique, ne parvient au noyau des cellules après un stress que si la protéine ATM est non mutée. Ainsi, comme pour les leucémies avec c-Abl, le comportement de BTK pourrait être à l'origine de l'immunodéficience observée dans l'Ataxie Télangiectasie.

Ces résultats suggèrent que les principaux symptômes de l'Ataxie-Télangiectasie pourraient s'expliquer par des associations-dissociations fautives de protéines uniques très spécifiques, comme c-Abl pour les leucémies. Évidemment, nous sommes en train de vérifier l'hypothèse pour l'ataxie en étudiant le comportement de protéines dont les mutations sont responsables d'ataxies mais pas

de prédisposition au cancer ni d'immunodéficience. Cette démarche "pas à pas" permettrait de corriger des fonctions précises, qui sont dérégulées dans le cadre des mutations d'ATM et pourrait mieux correspondre à des situations où les caractères d'ataxie, d'immunodéficience ou de prédisposition au cancer sont plus ou moins bien marqués suivant les individus souffrant d'Ataxie-Télangiectasie.

Pour en savoir plus, voir "La protéine ATM : verticalement et horizontalement" des mêmes auteurs paru dans les Analectes de l'APRAT n° 12

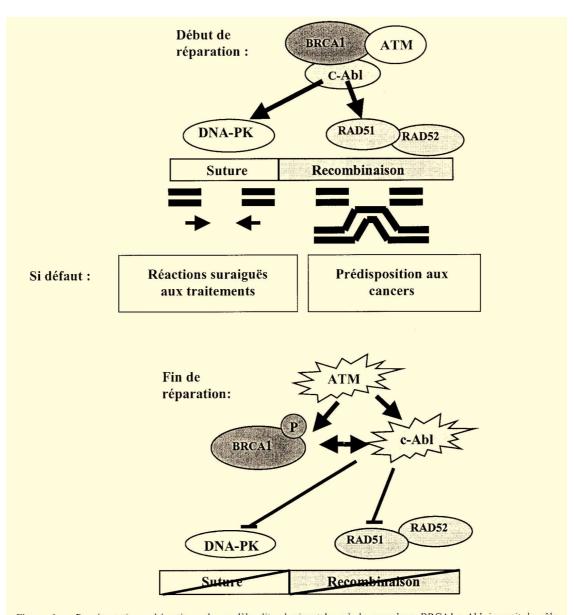


Figure 1: Représentation schématique du modèle dit «horizontal» où le complexe BRCA1-c-Abl jouerait le rôle d'interrupteur biologique en régulant la réparation des cassures de l'ADN, soit par suture avec DNA-PK soit par recombinaison avec RAD51. Dans les deux cas, une mutation et/ou un trouble fonctionnel dans le complexe multiprotéique pourrait avoir des conséquences cliniques différentes (radiosensibilité ou cancer). A la suite d'une irradiation, l'activation de ATM provoque le changement de forme de BRCA1 et dissocie le complexe BRCA1-c-Abl. L'activité de c-Abl est alors libérée et peut agir sur DNA-PK et RAD51.

Rencontre A-T "Au Cœur de l'Europe"

PROGRÈS SCIENTIFIQUES & RÉÉDUCATION, INTÉGRATION, AUTONOMIE

TABLE RONDE - II

RÉÉDUCATION, INTÉGRATION SCOLAIRE, SOCIALE ET PRÉPARATION À LA VIE AUTONOME

Modérateur:

Roland Labrandine (ex-Directeur d'école spécialisée - Clermont-ferrand)

Participants:

Régine Brissot (médecin spécialiste en Rééducation Fonctionnelle - Rennes)

Maurice Daubannay (ancien inspecteur AIS de l'Éducation Nationale - Clermont-Ferrand)

Thibaut Dèprez (kinésithérapeute - St-Flour)

Hamilton Dos Santos (parent d'enfants AT, membre d'une association de parents d'élèves - Paris)

Olivier Gilles (orthophoniste - Paris)

Marc Kolling, (psychologue dans un service de Rééducation précoce - Luxembourg)

Sandrine Philip (ergothérapeute - Turriers)

INTÉGRATION SCOLAIRE ET PRÉPARATION À LA VIE AUTONOME

Compte-rendu réalisé conjointement par **Régine BRISSOT**, **Maurice DAUBANNAY** et **Roland LABRANDINE**

I - INTÉGRATION SCOLAIRE

- Roland LABRANDINE, ex-enseignant spécialisé, directeur d'une école spécialisée et chargé de l'intégration scolaire pour jeunes handicapés moteurs souligne que, à côté des recherches sur la cause et le traitement de la maladie A-T, l'intégration scolaire est encore une préoccupation quotidienne pour les enfants et jeunes ainsi que pour leur famille. La formation doit maintenant déboucher sur un projet d'avenir, professionnel si possible, d'insertion et social dans tous les cas. Ce projet doit être adapté aux souhaits et aux possibilités de chaque jeune.
- Maurice DAUBANNAY, ancien inspecteur d'Académie chargé de l'Adaptation et de l'Intégration Scolaire (AIS) rappelle le contexte légal français du droit à la scolarité déjà inscrit dans la loi "Jules Ferry" de 1882, renforcé encore récemment en 1998. La loi d'orientation en faveur des personnes handicapées de juin 1975 reprenait ce droit fondamental à l'éducation, la formation et à l'orientation professionnelle en énumérant les possibilités qui devaient pouvoir concerner les personnes handicapées.

Le droit est le même pour tous que la personne soit handicapée ou non. La loi du 12/07/1990 relative à la protection des personnes contre les discriminations en raison de leur état de santé ou de leur handicap n'exclut pas l'école de son champ. Le handicap ne doit pas être considéré comme une caractéristique de la personne qui la placerait en dehors de la société qui devrait, ensuite, mais ensuite seulement, l'"intégrer". Aujourd'hui, on évoque les "situations de handicap". En effet, le handicap est vécu différemment suivant la situation dans laquelle se trouve la personne. Il est donc important de tenir compte non seulement de ses incapacités mais surtout de ses possibilités, de sa personnalité et de son environnement qui, lui, doit pouvoir être modifié en fonction de ses besoins, y compris en milieu scolaire et de formation. D'où l'importance de l'élaboration du projet individualisé impliquant la personne elle-même, sa famille et les professionnels. Le rôle des Commissions de l'Éducation Spéciale est de valider ce projet et d'en assurer l'évaluation et l'évolution. Le jeune en situation de handicap doit pouvoir être considéré comme un élève, un collégien, un lycéen, un étudiant..., donc comme une personne ressemblant aux autres, mais présentant des besoins particuliers.

Ainsi, ce n'est plus à l'enfant, à l'adolescent, au jeune adulte de démontrer ses possibilités de "s'intégrer" dans le milieu scolaire, c'est le milieu scolaire qui doit devenir *intégratif* ou *inclusif*. De plus en plus, c'est la notion d'*appartenance* (à sa famille, au quartier ou au village, à l'école, au centre de loisirs, au club sportif, etc.) qui est à développer avec toutes ses conséquences pour la société qui, en France, n'est pas suffisamment accueillante à l'égard de tous. Au moment où commence le débat parlementaire prétendant refondre profondément la grande loi de 1975, un mot d'ordre s'impose : "accès de tous à tout, partout, tout au long de la vie".

Hamilton LOPEZ DOS SANTOS, parent d'enfants A-T et membre d'une fédération de parents d'élèves (FCPE), fait part des démarches faites auprès des collectivités territoriales, en particulier des Conseils Régionaux pour ce qui concerne les lycées, afin que les enfants handicapés puissent être non seulement accueillis physiquement dans une classe mais aussi bénéficier d'une scolarité et d'une formation adaptées. L'action par l'intermédiaire de Fédérations de parents d'élèves est une voie permettant de faire avancer de façon concrète l'intégration scolaire par le dialogue avec les autorités locales responsables. Il est nécessaire de les informer et de les sensibiliser. L'intermédiaire d'une association généraliste, non spécialisée est particulièrement utile. En Italie, l'intégration des enfants en situation de handicap en milieu scolaire est prise en charge localement, là où habitent l'enfant et sa famille. Il semble que cette intégration se fasse beaucoup plus facilement qu'en France.

II - RÉÉDUCATION ET PRÉPARATION À LA VIE AUTONOME

■ Régine BRISSOT rapporte l'expérience du Centre de Rééducation de l'Hôpital Pontchaillou de Rennes qui comporte un secteur d'enfants handicapés depuis 1953, créé lors de l'épidémie de poliomyélite. Depuis cette époque, la scolarité est intégrée aux soins et les enfants pratiquent également des activités sportives (natation en particulier) avec un professeur d'éducation physique. La scolarisation est faite en école primaire et collège près du Centre de Rééducation. Des enfants non hospitalisés peuvent aussi suivre une scolarité adaptée dans cet endroit et recevoir des soins de rééducation à l'extérieur. L'intérêt est qu'ils sont le soir ou plusieurs soirs par semaine dans leur famille. Ces enfants sont souvent lourdement handicapés, porteurs d'affections neurologiques proches de l'A-T.

Il importe que l'enfant atteint d'A-T ou d'un autre handicap puisse exprimer toutes ses potentialités grâce à des moyens techniques adaptés tels que l'informatique. En effet, les possibilités des enfants risquent d'être sous estimées si on ne leur donne pas les moyens techniques de s'exprimer, d'écrire, de dessiner, de se déplacer. C'est le rôle de la spécialité médicale de la Médecine Physique et de Réadaptation que de coordonner une équipe de rééducateurs centrée autour du projet personnalisé de l'enfant, en lien avec sa famille. Cette équipe comporte des masseurs kinésithérapeutes, des ergothérapeutes, des orthophonistes, des orthoptistes, des orthésistes prothésistes, des psychologues, des assistants sociaux éducatifs, des éducateurs, des professeurs d'éducation physique, des psychomotriciens. En fait, de nombreuses structures, faute de moyens en personnels, ont des équipes incomplètes.

La prise en charge d'un enfant atteint d'A-T doit être faite par une équipe de Médecine Physique et de Réadaptation afin de développer et maintenir l'autonomie à partir d'un projet, tout en accompagnant les familles.

Le médecin doit connaître le droit et les mesures sociales en matière de handicap afin d'en informer les personnes concernées et les familles afin de les aider pour accéder à ces droits. Le déficit actuel en auxiliaires de vie sociale est à souligner.

Thibaut DÈPREZ, masseur kinésithérapeute dans le Cantal, a fait part de son expérience de rééducateur avec un jeune homme A-T. Il explique que la prise en charge d'un enfant (ou adulte) atteint d'A-T comporte une dimension éducative très importante basée sur une relation personnelle avec le professionnel. En effet, le traitement doit être particulièrement adapté au type de déficit de la personne A-T, à sa fatigabilité, à son état émotionnel. Il s'agit d'une relation thérapeutique aux longs cours. Le masseur kinésithérapeute doit s'investir particulièrement dans cette rééducation car il n'a, en général, aucune expérience dans les conséquences de l'A-T. Le kinésithérapeute travaille en liaison avec les autres rééducateurs.

Les principes de la rééducation sont : l'amélioration du tonus postural, le développement et l'entretien de la force musculaire et de l'harmonie de l'équilibre musculaire. L'entretien des muscles respiratoires est également très important ainsi que l'évacuation des sécrétions bronchiques en période de surinfection. En principe, le masseur kinésithérapeute qui prend en charge une personne A-T doit se rendre disponible au moins trois fois par semaine. Il est important que les conditions de la prise en charge soient bien précisées avec la famille. La kinésithérapie doit dans tous les cas ne pas aggraver les troubles.

- L'ergothérapie est présentée par Sandrine PHILIPPE dont le frère Laurent est porteur d'une A-T. Les buts de l'ergothérapie sont d'améliorer la coordination gestuelle par des activités. La rééducation gestuelle comprend des exercices de préhension, de coordination bi-manuelle (enfilage de grosses perles, encastrement de plots, arbre mexicain), ou un travail utilisant la stabilisation d'objets (jeu de dames avec velcro, tapis anti-dérapant). Le but de ces exercices est l'autonomie pour les actes de la vie quotidienne. Le travail de la préparation des repas nécessite des aides techniques permettant l'épluchage et le découpage des aliments. Lorsqu'un fauteuil roulant devient indispensable, il doit comporter une têtière et une assise personnalisée pour une bonne stabilité du tronc. L'adaptation de l'environnement est également fait par l'ergothérapeute : transfert lit/fauteuil, fauteuil/lit, facilité par un matériel adéquat, adaptation des sanitaires. L'ergothérapeute intervient également au domicile de la personne atteinte d'A-T.
- L'orthophonie est présentée par Olivier GILLES spécialisé dans les difficultés de la communication et de la déglutition chez des personnes souffrant de syndromes cérébelleux et de troubles du tonus. La grande vitesse d'élocution, utilisée spontanément dans les cas de syndromes cérébelleux, rend difficile la compréhension des mots par les autres personnes. Elle correspond à la façon dont fonctionnent les muscles dont la vitesse est difficile à ralentir. Le travail comportera donc un bon contrôle de cette vitesse d'éxécution de parole couplée au travail du souffle. D'après les expériences sur des modèles animaux, il aurait été montré que la rééducation pouvait contribuer à l'amélioration de la trophicité des cellules nerveuses du cervelet par comparaison à un groupe d'animaux témoins porteurs de lésions cérébelleuses mais n'ayant pas de rééducation motrice.

L'INTERVENTION PRÉCOCE AU LUXEMBOURG

par Marc KOLLING,

psychologue dans le service de Rééducation Précoce, Bridel - Luxembourg

Dans un premier lieu, l'intervention précoce (prise en charge pluridisciplinaire de nourrissons et d'enfants en bas-âge présentant des problèmes de développement moteur, psychomoteur, sensoriel, langagier et/ou comportemental) est organisée au Grand-Duché de Luxembourg par trois services indépendants, mais non concurrentiels. En effet, il y a une vive collaboration entre ces trois services si le cas de l'enfant le réclame. Il s'agit du "service de Rééducation Précoce" (conventionné par le Ministère de la Santé), du service "Hëllef fir de Puppelchen" (conventionné lui aussi par le Ministère de la Santé) et du "service d'Intervention Précoce Orthopédagogique" (SIPO, conventionné par le Ministère de la Famille). Alors que les deux premiers services s'occupent d'enfants âgés de 0 à 4 ans, le SIPO est en droit d'assurer une prise en charge qui va jusqu'à l'âge de 6 ans. Dès que l'enfant est âgé de 4 ans (âge de scolarisation obligatoire au Luxembourg), les thérapeutes concernés ainsi que les parents vont réfléchir ensemble sur les différentes modalités possibles et envisageables pour assurer au petit patient le parcours scolaire qui lui convient le mieux. 4 possibilités seront alors discutées :

- 1) l'enfant va dans une école maternelle régionale normale comme tout autre enfant de son quartier,
- 2) l'enfant ne dispose pas encore d'une maturité scolaire suffisante et on prendra contact avec l'inspecteur de l'enseignement préscolaire du ressort pour lui demander l'accord d'une admission retardée à l'école (cette demande ne pourra pas être renouvelée une seconde fois, l'enfant devant aller à l'école dès l'âge de 5 ans, coûte que coûte),
- 3) le tableau symptomatologique et pathologique de l'enfant est tel qu'il faut envisager une insertion de cet enfant dans un des établissements de l'éducation différenciée (par exemple, l'Institut pour Enfants Infirmes Moteurs Cérébraux, l'Institut pour Enfants Autistiques et Psychotiques, le Centre de Logopédie, le Centre d'Éducation Différenciée, etc.),
- 4) l'enfant est intégré dans une école régionale maternelle normale avec appui pédagogique spécialisé, assuré par le Service Rééducatif Ambulatoire; il s'agit ici d'un Service de l'Éducation Différenciée qui offre une aide et une assistance aux élèves handicapés et/ou à besoins éducatifs spéciaux intégrés dans l'enseignement ordinaire. Il faut dire dans ce contexte que toute prise en charge de la part du SREA doit être proposée au préalable par une Commission Médico-Psycho-Pédagogique régionale/locale compétente. Il va de soi que les méthodes de travail de ce service diffèrent en fonction de la problématique de l'enfant pris en charge :
 - les interventions en classe sont destinées à favoriser l'intégration scolaire au niveau des méthodes d'enseignement et d'apprentissage,
 - les interventions individuelles pendant le temps scolaire et en dehors des heures de classe visent des stratégies d'apprentissage particulières avec des techniques adaptées à l'enfant, ainsi que des rééducations particulières dans différents domaines du développement de l'enfant,

- des contacts avec les enseignants sont établis à leur demande pour assurer conseil et guidage dans l'encadrement d'enfants à problèmes où pour les guider dans le choix de matériel ou des programmes didactiques spécifiques,
- des consultations pour parents sont organisées au bénéfice des parents qui demandent une aide professionnelle dans l'attitude et l'éducation qu'il s'agit d'adopter vis-à-vis de leur enfant et naturellement pour situer les besoins spécifiques de l'enfant en cas d'assistance.

Il faut noter que le Luxembourg est réparti en plusieurs arrondissements d'inspection. Dans chaque arrondissement d'inspection une équipe stable assure les assistances en classe. Cette équipe pédagogique coordonnée par un responsable régional peut comprendre les professions suivantes :

- éducateur,
- éducateur-gradué,
- instituteur spécialisé,
- orthopédagogue,
- pédagogue,
- pédagogue-curatif,
- puériculteur /infirmier.

Par ailleurs, il y a une équipe rééducative qui se trouve constituée par les professions suivantes :

- ergothérapeute,
- kinésithérapeute,
- orthophoniste,
- psychomotricien.

Il est peut-être intéressant de savoir que le Service Rééducatif Ambulatoire établit un plan éducatif individuel pour chaque enfant qui sera pris en charge, ceci en collaboration avec :

- le titulaire de classe,
- la personne responsable,
- d'autres professionnels concernés.

Ce plan individualisé a pour objectif de :

- donner une orientation précise sur les priorités du travail éducatif et pédagogique,
- informer les parents de l'enfant sur les options éducatives retenues,
- permettre l'évaluation et la progression de l'enfant en fin d'année scolaire.

Enfin, ce service met à la disposition de ses membres, des parents, ainsi que d'autres professionnels intéressés une bibliothèque d'ouvrages à contenu psychopédagogique. Le matériel utilisé pendant les prises en charge et servant aux différentes rééducations peut être consulté sur place.

CONCLUSION DE LA TABLE RONDE II

- Roland LABRANDINE, modérateur, synthétise la table ronde en rappelant le contexte légal qui doit permettre la scolarisation de tout enfant inadapté. Il est rappelé toutefois que les moyens sont souvent absents en particulier pour ce qui est des auxiliaires de vie scolaire dont le nombre est largement insuffisant. Les personnes appelées à travailler avec un enfant handicapé en milieu ordinaire sont rarement ou en tout cas insuffisamment formées à cette prise en compte. Plusieurs propositions sont faites pour avancer dans ce domaine :
 - 1) **interpellation des responsables administratifs et politiques locaux** par les parents des enfants atteints d'A-T avec le concours d'une association de malades ou de parents d'élèves (APRAT, FCPE, PEEP, etc.),
 - 2) action au niveau européen, en particulier à l'occasion des prochaines élections européennes, rappelant concrètement les droits de tous les enfants. Action pour que la formation scolaire débouche sur une véritable insertion sociale du jeune handicapé, soit dans le milieu du travail, soit sous une forme adaptée permettant une vie parmi les autres et reconnaissant dans tous les cas sa pleine citoyenneté,
 - 3) union des efforts en particulier associatifs avec conviction et espoir au nom des enfants atteints d'A-T et d'autres handicaps afin que cette intégration soit le plus rapidement possible une réalité dans l'ensemble de l'Europe.



MOMENT DE DÉTENTE POUR LORIS

Rencontre A-T "Au Cœur de l'Europe"

PROGRÈS SCIENTIFIQUES & RÉÉDUCATION, INTÉGRATION, AUTONOMIE

DIALOGUE ENTRE LES INTERVENANTS DES TABLES RONDES I ET II ET LES FAMILLES A-T



(PHOTO: © CARLO GIRA, GRAND QUOTIDIEN DU LUXEMBOURG)

DISCUSSIONS

■ Question de René Cassou sur l'apraxie oculo-motrice :

En partant du constat que les enfants arrivent à lire malgré l'apraxie, l'orthoptie apporte-t-elle réellement un bénéfice significatif ?

M Réponse des différents intervenants en rééducation :

Il est difficile de répondre car cela dépend des individus ; cependant de bons résultats peuvent être obtenus et cette rééducation paraît alors favorable.

■ Question sur les problèmes d'hyper-salivation soulevés par les parents :

» Réponse de Régine Brissot et d'Olivier Gilles :

On peut répondre à ces problèmes soit par la rééducation au niveau de la déglutition (voir avec l'orthophoniste), soit par l'intervention chirurgicale, soit par des médicaments, mais ils ne sont pas toujours souhaitables. Il est à noter cependant que la toxine botulique, une thérapeutique récente qui n'est pas toujours proposée, peut aider de façon efficace à la rééducation.

■ Des personnes hétérozygotes peuvent-ils développer une ataxie ?

M Réponse de Richard Gatti, Nicolas Foray et Luciana Chessa :

Pour Richard Gatti, la réponse est normalement non, sauf si cette personne a un gène ATM avec une mutation plus importante que la moyenne. En effet, même si on a un gène normal et un gène anormal, il peut y avoir une caractéristique dominante mais seule une analyse moléculaire pourrait apporter une réponse. Il faut toujours se souvenir qu'il y a une grande variabilité de cas en raison des différentes mutations qui existent.

Nicolas Foray rappelle la nécessité de recenser toutes les mutations et Richard Gatti indique que le nombre de mutations est en voie d'être connu définitivement ; on ne recense plus de nouveau cas. Luciana Chessa précise qu'une banque de données de toutes les mutations est programmée.

■ Questions au sujet des greffes de cellules souches embryonnaires ?

M Réponse de Jacques-Olivier Bay :

Pour l'instant, il est impossible de répondre. Il s'agit de travaux expérimentaux sur des zones bien précises et l'A-T touche trop de zones différentes. Il faut savoir que, lorsqu'on greffe des cellules souches, il faut, pour éviter tout rejet, affaiblir le système immunitaire ce qui pose un problème pour les patients A-T qui ont déjà un système immunitaire très faible et qui sont très sensibles. Transplanter des cellules souches est possible, mais le traitement immunodépresseur peut être problématique.

■ Échanges sur le dialogue parfois difficile avec les équipes rééducatives ou éducatives à travers plusieurs témoignages ; par exemple :

- Une mère raconte comment son fils, un adolescent A-T, qui a beaucoup de difficultés pour parler, s'est vu proposer dans l'établissement où il est pris en charge, en réponse à la demande d'augmentation des séances d'orthophonie, l'inscription dans une classe de lecture.
- Une grand-mère relate l'expérience vécue par sa petite-fille qui s'est vue priver de piscine et de classe de neige parce que la jeune femme, auxiliaire d'intégration, qui s'occupait d'elle ne voulait pas aller à la piscine ou partir loin de chez elle.
- Hamilton Dos Santos (militant FCPE) explique le parcours de sa fille Véra, scolarisée en institution spécialisée, et que l'on a jugée incapable d'aller au-delà d'un niveau primaire. Pourtant elle en était capable. Elle a changé d'école et a pu bénéficier d'une personne qui l'a aidée et des résultats ont été obtenus. Parallèlement, comme elle avait notamment des dons artistiques, elle suivait des cours de dessin et de peinture à l'école du Louvre. Elle a repris confiance en elle et a retrouvé une certaine dignité.
- M Régine Brissot et Maurice Daubannay rappellent que la loi du 12 juillet 1990, en France, permet de lutter contre la discrimination dont l'enfant ou la personne handicapée est victime. C'est l'établissement qui doit s'adapter à l'enfant et non l'inverse.
- Hamilton Dos Santos souligne que les associations ou les fédérations de parents d'élèves peuvent faire partie des différentes commissions et ainsi agir pour obtenir un changement de situation. Il y a beaucoup de résistance partout mais avec de la persévérance et de l'obstination on peut faire évoluer les choses. L'académie d'Île-de-France, par exemple, commence à admettre le principe que les enfants handicapés soient inscrits dans une école de leur secteur.
- M Concernant la rééducation, Thibaut Dèprez et Olivier Gilles indiquent que souvent la maladie fait peur et il faut donc trouver la personne la mieux adaptée. Le choix du thérapeute est essentiel, car la relation thérapeute/patient est très importante pour obtenir des résultats optimum de la rééducation.

■ Échanges sur les différences constatées en Europe en matière d'intégration scolaire :

- M.-Françoise Croquette ainsi que Claude Binamé, amie d'une famille A-T, venue de Belgique donnent l'exemple des efforts faits chez notre voisin européen par rapport à ce qui se passe en France avec une intégration scolaire dès la petite enfance (avant l'âge de 6 ans) comme c'est d'ailleurs le cas au Luxembourg où la scolarisation est obligatoire dès 4 ans. M.-Françoise Croquette revient également sur le manque cruel d'auxiliaires d'intégration dont souffrent les établissements scolaires.
- Maurice Daubannay précise qu'il faut se méfier des généralisations car, pour différents types de handicap, rares sont les établissements qui refusent des élèves handicapés mais, néanmoins, cela existe. L'explication se trouve certainement dans le fait qu'en France, on a cru pendant longtemps qu'il fallait une formation spécialisée. Devant ces difficultés rencontrées par les parents, il faut rappeler que l'autorité scolaire n'est pas détenue par l'enseignant.

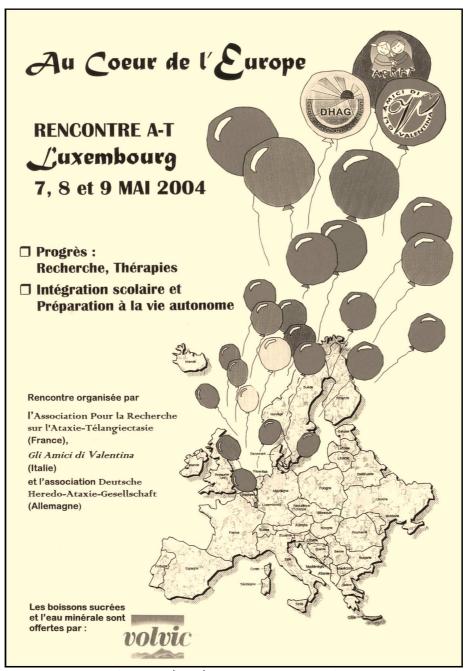
- René Cassou souligne plusieurs écueils : en premier lieu, l'intégration peut être parfois assez facile mais se pose alors un problème de soutien ; ensuite, même si l'enfant est parfaitement intégré, le problème est qu'il est considéré comme handicapé avant de l'être comme élève ; enfin, l'enfant peut être souvent mal à l'aise par rapport aux autres élèves et donc très mal vivre sa scolarité.
- Pour Maurice Daubannay le problème est que notre système éducatif est élitiste. Il faut que les besoins particuliers de l'enfant soient reconnus. L'objectif à atteindre dans l'éducation n'est pas l'excellence mais le maximum à vivre avec les autres.
- Hermann Stimm explique qu'en Allemagne l'intégration scolaire connaît également des difficultés. Le pays est divisé en 16 landers ce qui signifie 16 politiques de l'Éducation. Dans certains landers, il existe des classes d'intégration en milieu scolaire "normal" mais d'autres landers préfèrent, quant à eux, privilégier les écoles spécialisées. Il y a beaucoup de difficultés pour pouvoir intégrer une école ordinaire. Des aides existent au début mais ce soutien est très difficile à obtenir pour la suite des études. Il y a peu d'établissements qui permettent d'aller jusqu'au baccalauréat ; les problèmes sont trop importants et le système éducatif est inadapté. Hermann Stimm ne connaît personne parmi les jeunes A-T en Allemagne qui ait eu son Bac.
- Mimma Tugnolo explique que le soutien dont bénéficient les enfants handicapés en Italie se réduit, certes, au fil du parcours scolaire mais il se maintient au niveau secondaire. Le programme scolaire est adapté et donc restreint mais pas de façon radical, ce qui fait que les élèves handicapés se sentent intégrés.

■ Échanges sur l'intégration sociale et l'autonomie :

Que faire de sa vie ? Les jeunes et adultes A-T ont souvent l'impression d'être laissés pour compte.

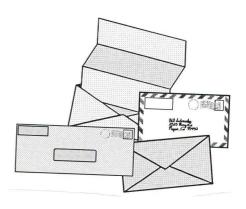
- M Hamilton Dos Santos rappelle les problèmes des lois ou des règlements qui peuvent être des freins à l'emploi des personnes handicapées (l'obligation faite aux entreprises d'engager un certain pourcentage de personnes handicapées compensable par le versement de taxes à l'AGEFIPH).
- Noland Labrandine souligne la nécessité de lutter contre les abus (emplois réservés qui sont en fait affectés à des personnes non handicapées).
- M Pour Hermann Stimm, le tableau est un peu moins noir en Allemagne. Il existe des ateliers, créés à l'origine pour les handicapés mentaux mais qui sont aujourd'hui élargis ; cependant, les activités proposées ne sont pas toujours adaptées.
- Marcello Pierro, neuropédiatre qui a suivi, depuis 1975, 25 enfants A-T, rappelle l'évolution récente (2001) de la classification internationale des handicaps (CIH) qui met désormais l'accent sur l'environnement et la fonctionnalité. Et ce sont ces facteurs-là qu'il faut mesurer et qui rendent l'emploi possible. En Italie, les mots comme "malhabile" ou "handicapé" ne sont plus employés. Il y a aussi des lois en faveur de l'intégration sociale mais qui sont souvent là aussi mal utilisées.

- Pour Mimma Tugnolo, il ne faut pas trop se plaindre même si des difficultés perdurent et que parfois on peut observer un recul par rapport à telle ou telle disposition qui avait été adoptée. En fait, il faut agir et réagir et elle souligne l'importance pour les associations de s'unir afin de porter le débat au niveau européen. Le futur sera peut-être différent surtout pour les plus jeunes. Mimma et Rossano Tugnolo se sont efforcés de donner à leur fille Valentina une dignité dans un contexte normal de vie.
- Alfredo De Marini fait part de son expérience personnelle avec la recherche d'établissement scolaire le mieux adapté pour son fils Davide et le déménagement que cela a entrainé pour la famille. Il témoigne de l'aide reçue, à l'époque, de la région de Fano lui permettant de bénéficier d'une assistance à domicile et de sa lutte, depuis 30 ans, avec tous les bénévoles de l'association pour obtenir des droits à leurs enfants.



AFFICHE RÉALISÉE POUR LA RENCONTRE A-T





PAUSE JEU ET RÉCONFORT POUR LORIS

• Kari NOSTROM, pédiatre invitée à la rencontre A-T du Luxembourg par l'association italienne Gli Amici di Valentina:

" J'ai participé à votre congrès avec une grande émotion, parce que j'ai trouvé dans les familles A-T présentes le désir de savoir, de connaître, de ne pas renoncer.

J'ai beaucoup apprécié l'intervention du professeur Richard Gatti. Il me semble que sa contribution sur l'état de la recherche était illuminant.

J'adresse tous mes compliments pour l'organisation et le déroulement du colloque"

• Régine Brissot, médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation, CHU de Rennes :

"...Je vous remercie de m'avoir permis de participer au Congrès de l'APRAT et rencontrer les enfants et les familles touchés par cette maladie..."

Maurice DAUBANNAY, ancien inspecteur AIS de l'académie de Clermont-Ferrand :

"... C'était un colloque extraordinaire dans tous les sens du terme. Je vous adresse tous mes remerciements pour m'avoir associé à ces moments forts qui nous permettent, qui me permette, de demeurer vigilants, attentifs et qui sont autant de points d'appui pour des actions réfléchies..."

André et Marie-Françoise CROQUETTE, médecin généraliste et généticienne - Lille :

"...Félicitations pour l'excellente organisation et pour le programme de ce week-end. Nous ne sommes pas prêts d'oublier cette grande chaleur humaine qui émanait des différentes rencontres..." • Ève CAVACIUTI et Nadine Andrieu, étude CoF-AT, Institut Curie - Paris :

"...Nous vous remercions infiniment pour nous avoir conviées à la réunion du Luxembourg qui fut très intéressante et très enrichissante..."

Nicolas FORAY, chercheur à l'European Synchrotron Research Facility (ESRF) - Grenoble :

"...En vous remerciant encore une fois pour votre dévouement ainsi que pour l'organisation de ce congrès, je pense que beaucoup d'intéractions vont suivre, notamment entre le groupe de Clermont-Ferrand (Nancy Uhrhammer et Jacques-Olivier Bay), de Luciana Chessa, Dominique Stoppa-Lyonnet et bien sûr celui de Richard Gatti..."

• Nathalie et Pascal PIQUE, parents d'un enfant A-T - Bussy-Saint-Georges :

"...Nous tenions à vous remercier pour cette nouvelle rencontre, ainsi que pour les conférences exceptionnelles auxquelles nous avons eu la chance de participer.

Sachez que tous vos efforts sont une "lumière" dans nos vies... Nous nous sentons moins isolés à chaque fois. Nous vous souhaitons toujours autant de dynamisme et de force, afin de continuer à mener à bien l'association.

Nous saluons aussi toutes les personnes qui ont participé à l'organisation de ce rassemblement..."

• Lucette TARDIEU, cofondatrice de l'APRAT, mère d'un jeune homme A-T - Clavières :

"Chère Mireille, la rencontre que tu as organisée a été une réussite (comme d'habitude), nous avons passé un excellent week-end. Les parents avec qui j'ai parlé ont eux aussi beaucoup apprécié la rencontre et le fait de voir de telles sommités s'intéresser à l'AT les a "reboostés"! Merci Mireille."



SOIRÉE DÉTENTE POUR LES PARTICIPANTS A LA RENCONTRE A-T AVEC NOTAMMENT UN SYMPATHIQUE CONCERT PIANO ET CHANSONS IMPROVISÉ PAR RICHARD GATTI



PAUSE MUSICALE PLUS
CLASSIQUE AVEC MARIEFRANÇOISE CROQUETTE
QUI A CHARMÉ SON
AUDITOIRE AVEC SES
TALENTS DE PIANISTE



NOMBREUX ÉCHANGES
ENTRE LES FAMILLES
LORS DES PAUSES REPAS
OU LORS DE LA VISITE
DU PARC MERVEILLEUX DE
BETTEMBOURG



AUTRES PUBLICATIONS

" Progress Report "

Découvertes cliniques, Recommandations aux patients A-T, Chamalières, mars 1994.

"Kinésithérapie et A-T"

Synthèse des deux rencontres organisées par l'A.P.R.A.T. en 1995. Chamalières, juin 1996.

" Ataxie-Télangiectasie et Rééducation "

Les enseignements de la Table Ronde de Nice organisée par l'A.P.R.A.T les 20 et 21 novembre 1999.

Chamalières, mars 2000.

" Les problèmes du quotidien "

Compte-rendu de la rencontre des familles organisée à Nantes par l'A.P.R.A.T. les 28 et 29 avril 2001

Chamalières, juillet 2001.

" Les Analectes de l'A.P.R.A.T. "

- n°01, mars 1998 - n°03, mars 1999 - n°05, mars 2000 - n°07, avril 2001 - n°09, avril 2002 - n°11, avril 2003 - n°13, avril 2004 - n°02, novembre 1998 - n°04, décembre 1999 - n°06, novembre 2001 - n°09, novembre 2001 - n°10, novembre 2002 - n°12, novembre 2003 - n°14, novembre 2004

Diffusion gratuite sur simple demande auprès de l'A.P.R.A.T.

"L'Aventino" – 1 avenue Jules Massenet 63400 CHAMALIÈRES FRANCE

Tél: 04.73.36.76.75 / Fax: 04.73.37.90.80 E-Mail: aprat-aventino@wanadoo.fr

Cette brochure a été réalisée gracieusement par la société G. De Bussac s.a. - Communication imprimée 2 cours Sablon, 63013 Clermont-Ferrand Tél. 04.73.42.31.00

Elle est diffusée gratuitement par l'Association pour la Recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie sur simple demande à l'adresse suivante :

A.P.R.A.T.
"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