A.P.R.A.T.



Association Pour la Recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie (A-T)

(Association loi 1901)

JOURNÉE DES FAMILLES A-T Compte rendu de la Rencontre des familles Organisée à Clermont-Ferrand, le 16 Mai 2009

Sommaire

► PROGRAMME	2
► AVANT-PROPOS, par René Cassou de Saint-Mathurin	3
► TRAVAUX DE L'ÉQUIPE "CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE", par Bernard Ducommun	
► UN VA-ET-VIENT DANS LE NOYAU CELLULAIRE ESSENTIEL POUR LA RÉPARATION ET LA SIGNALISATION DES DOMMAGES DE L'ADN, par Nicolas Foray	9
► CEREDIH, CENTRE DE RÉFÉRENCE DES DÉFICITS IMMUNITAIRES HÉRÉDITAIRES HÔPITAL NECKER ENFANTS MALADES, PARIS, par Romain Micol	
ÉTUDE DE COHORTE FRANÇAISE DE FEMMES APPARENTÉES À UN ENFANT ATTEINT D'A-T : COF-AT, par Eve Cavaciuti et Nadine Andrieu	
► KINÉSITHÉRAPIE ET PATIENTS AT : EXPÉRIENCES VÉCUES, par Clément Eyraud et JMichel Pelegry	
► ASSOCIATION LE SOURIRE D'ÉLODIE, par la famille Daniellou	
► LE PROJET D'UN SITE WEB DES ASSOCIATIONS AT D'EUROPE, par Gli Amici di Valentina	25
► (ANNEXE) SUR QUOI LA RECHERCHE SUR L'A-T VA-T-ELLE PROCHAINEMENT SE FOCALISER ? par Malcom Taylor	26
► AUTRES PUBLICATIONS	



JOURNEE DES FAMILLES AT DE L'APRAT Programme Samedi 16 mai 2009 à Clermont-Ferrand

Cette rencontre s'articulait autour de la présentation de travaux de recherche, de l'expérience de kinésithérapeutes qui s'occupent de personnes A-T et de discussions avec les familles

Modérateur de l'ensemble de la journée : René Cassou de Saint-Mathurin, pédopsychiatre et père d'un jeune homme AT (la Rochelle)

SESSION I

- ► Cycle cellulaire et dommages à l'ADN

 Bernard Ducommun (Université Paul Sabatier de Toulouse CNRS UMR 5088)
- ► La protéine ATM : un va-et-vient dans le noyau cellulaire essentiel pour la réparation et la signalisation des dommages de l'ADN. Premiers essais correctifs Nicolas Foray (INSERM U836)
- ► Lien entre mutations du gène ATM et survenue de complications au cours de l'Ataxie-Télangiectasie : Etude de corrélation phénotype-génotype
 Romain Micol, Julien Beauté, Nizar Mahlaoui (CEREDIH, Hôpital Necker Institut Curie)

SESSION II

- ► Etat d'avancement de l'Etude Cof-AT
 Eve Cavaciuti, Nadine Andrieu (INSERM U900, Groupe coordinateur de l'Etude Cof-AT, Institut Curie)
- ► Kinésithérapie et patients AT : expériences vécues Clément Eyraud, Jean-Michel Pelegry, (kinésithérapeutes)
- ► Création récente d'une association AT en Bretagne « Le sourire d'Elodie » présentée par la famille Daniellou
- ► Etat d'avancement de la mise en place du site Web des familles AT d'Europe (auquel l'APRAT est associée) par Domenica Romeo et Rossano Tugnolo, fondateurs de l'association italienne Gli Amici di Valentina

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

AVANT-PROPOS

René Cassou de Saint-Mathurin



Une nouvelle fois, grâce au dynamisme de l'APRAT et de Mireille Gervasoni, familles atteintes par l'AT et chercheurs se sont retrouvés à Clermont-Ferrand pour un point sur l'état de la recherche.

Depuis la découverte du gène en 1995, de nombreux progrès ont été faits sur la nature des mutations affectant ce gène, et sur le rôle de la protéine ATM associée à ce gène. L'AT est une maladie rare, mais la protéine ATM est au cœur du métabolisme de chacune de nos cellules. Ce rôle essentiel de la protéine explique la variété des atteintes observées dans la maladie (immuno-déficience, risque accru de cancer, radiosensibilité, neurodégénérescence), mais a aussi permis de mobiliser des chercheurs intéressés par le rôle de la protéine ATM dans les processus

d'apparition des cancers et de faire progresser la recherche fondamentale plus rapidement que si elle était restée limitée aux spécialistes de la maladie.

Les exposés du Pr Bernard Ducommun sur le rôle de la protéine ATM et de Nicolas Foray sur la radiosensibilité dans l'AT et le rôle de la protéine ATM dans la réparation des lésions cellulaires dues aux radiations nous montrent de manière claire et passionnante comment la recherche avance dans ce domaine. Même si ces recherches fondamentales n'ont pas pour l'instant d'implications thérapeutiques immédiates pour les patients atteints d'AT, c'est un réconfort pour les patients et leur familles de réaliser que ces chercheurs ont comme souci de

garder le contact avec les patients et la réalité de la maladie. On peut également espérer que ces recherches qui ouvrent la voie vers une individualisation du traitement des cancers, bénéficient dans le futur aux personnes atteintes d'AT et à leurs proches s'ils présentent un cancer et doivent être traités



Cette journée a été également l'occasion de faire le point sur deux recherches cliniques :

▶l'étude COFAT sur la prédisposition aux cancers du sein chez les hétérozygotes AT. Cette étude est intéressante pour les familles car elle permet une meilleure compréhension du risque chez les femmes apparentées à une personne AT, et au-delà d'en connaître un peu plus sur les facteurs susceptibles de contribuer à la survenue d'un cancer du sein : la participation à cette étude est peu contraignante, apporte un bénéfice aux femmes qui y participent en terme de suivi et contribue à améliorer les connaissances sur ce cancer fréquent.

▶l'étude du CEREDIH qui recense les manifestations cliniques de la maladie chez 240 patients atteints d'AT : l'AT est une maladie dont l'évolution est variable, notamment en ce qui concerne l'apparition des complications et on peut espérer qu'une meilleure connaissance des particularités évolutives chez ces patients conduisent à un meilleur management clinique de la maladie, à partir des traitements dont nous disposons actuellement (dans des domaines comme la perte de l'autonomie motrice, la prévention des complications infectieuses ou le traitement des cancers). Beaucoup de chemin reste à faire, car cette étude démontre que si la précocité du diagnostic s'est améliorée depuis 1954, l'espérance de vie n'a pas bénéficié de ce diagnostic plus précoce. On peut cependant espérer que ce type d'étude nous permette petit à petit de mieux comprendre les complications susceptibles de survenir et comment les prévenir et les traiter le plus efficacement possible.

Enfin, un texte de Malcolm Taylor vient compléter les comptes rendus des exposés fait à Clermont-Ferrand : Malcolm Taylor présente les questions posées par la recherche d'un traitement de l'AT, et quelles sont les stratégies thérapeutiques envisageables.

Nous espérons tous qu'un traitement susceptible de guérir ou même d'arrêter le cours de la maladie existera demain. Même s'il ne faut pas avoir d'espoir irréaliste sur la disponibilité d'un tel traitement dans un futur proche, les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie et l'engagement des chercheurs et des cliniciens dans ce travail doit nous donner confiance : il nous est actuellement impossible de savoir quand cette accumulation lente et progressive de connaissances nous donnera les clefs pour le traitement de la maladie, mais nous avons la certitude que ce jour viendra, et nous souhaitons comme Malcolm Taylor qu'il soit proche.



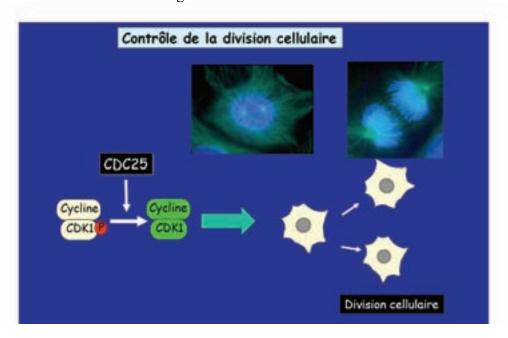


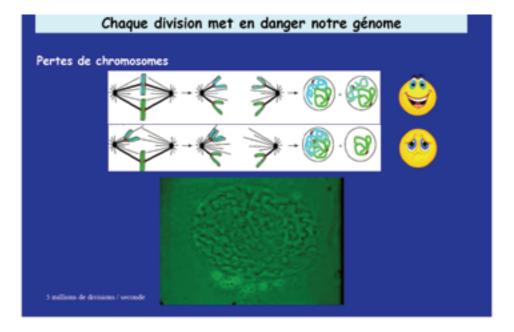
Travaux de l'équipe "Contrôle du cycle cellulaire"

Bernard Ducommun, laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS – UMR 5088, Université Paul Sabatier, Toulouse

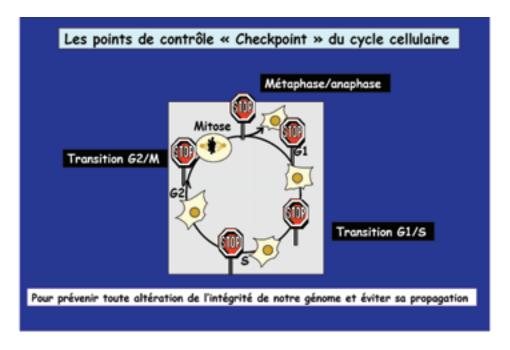


Notre équipe consacre ses travaux à l'étude de la connaissance intime des propriétés et de la régulation des mécanismes qui régulent la succession d'étapes conduisant une cellule à se diviser en deux cellules filles au cours d'un processus appelé mitose. Ces mécanismes mettent en jeu des enzymes, les kinases CDK (Cyclin dependent kinases) qui ont la propriété de phosphoryler et ainsi d'activer leurs cibles, des protéines de structure ou d'autres régulateurs. Les CDK sont elles-mêmes régulées par des réactions de phosphorylation et de déphosphorylation ou par l'association avec des partenaires inhibiteurs. Ces mécanismes sont centraux dans la prise en compte par la cellule de l'ensemble des signaux extra et intracellulaires qui assurent la parfaite réalisation de la division et son adéquation au fonctionnement harmonieux de l'organisme.

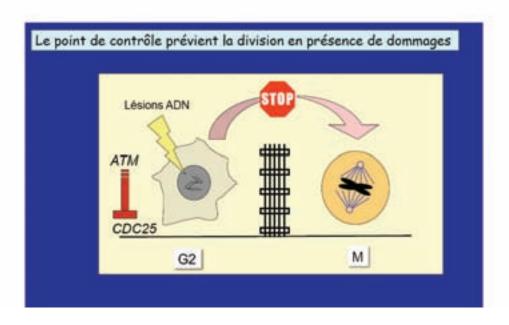


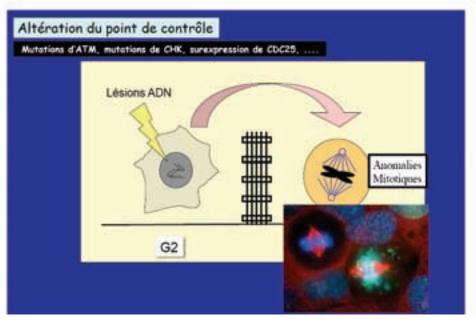


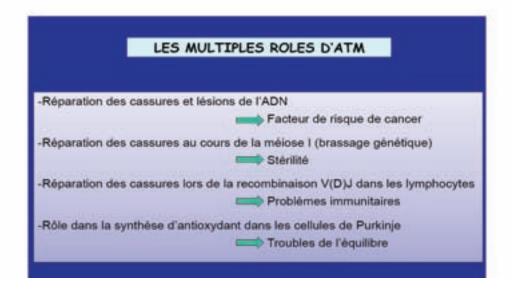
Les informations portées par l'ADN, doivent être « photocopiées » fidèlement lors de chaque division cellulaire et chacun des exemplaires transmis correctement aux cellules filles. L'évolution a donc sélectionné des mécanismes très performants permettant la duplication efficace et contrôlée de l'ADN, la réparation de ses lésions, la transmission fidèle des deux lots de chromosomes et la coordination de ces événements avec l'activité cellulaire globale. Ces mécanismes sont donc rigoureusement contrôlés par des protéines chargées de surveiller, les protéines de "checkpoint", leur parfaite réalisation et l'intégrité structurale du génome.

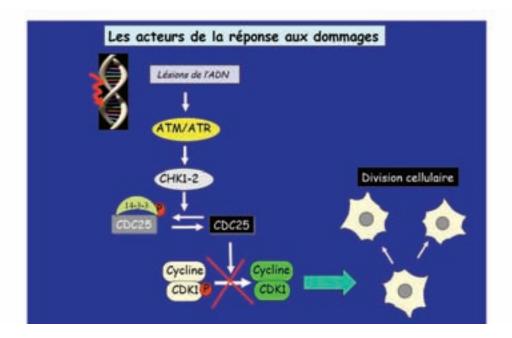


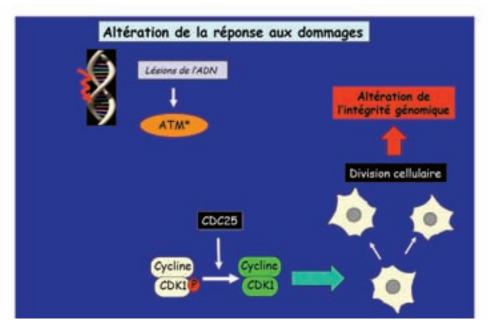
La protéine ATM joue ainsi un rôle central dans la détection des lésions de l'ADN et la transmission de l'information à différents relais permettant d'assurer l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation.











Les travaux de notre équipe s'intéressent aux voies de régulation qui couplent ces mécanismes à ceux qui contrôlent le cycle cellulaire. Ils portent en particulier sur les modalités de régulation des phosphatases de la famille CDC25 par les voies de checkpoint au cours du cycle cellulaire et dans la réponse aux stress génotoxiques. L'étude des rôles de ces protéines et de leurs régulateurs, mais aussi de leurs dysfonctionnements dans les tumeurs, devrait permettre une meilleure compréhension des voies de réponses aux dommages à l'ADN et le développement de nouveaux traitements anticancéreux.

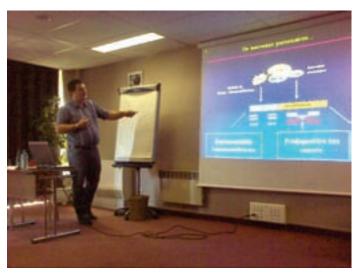
Référence générale pour en savoir plus :

Boutros R., Lobjois V. and Ducommun B. CDC25 phosphatases in cancer cells: key players? good targets? Nature Review Cancer (2007) 7(7):495-507

La protéine ATM:

Un va-et-vient dans le noyau cellulaire essentiel pour la réparation et la signalisation des dommages de l'ADN

Nicolas FORAY, U836 INSERM - Lyon



L'objet de la présentation de cette journée était de montrer trois avancées majeures dans la compréhension du rôle biologique de la protéine ATM dont les mutations sont responsables de l'ataxie télangiectasie (AT).

► Conséquences de la radiosensibilité pour les examens radiothérapiques et radiodiagnostiques: L'un des principaux signes cliniques de l'AT est une forte radiosensibilité, c'est-à-dire une forte toxicité aux radiations. Aujourd'hui, notamment à

travers les résultats de notre laboratoire, on peut affirmer que la radiosensiblité est la conséquence de cassures de l'ADN non réparables. Depuis quelques années, le nombre des cassures de l'ADN peut être évalué au cours du temps dans chaque cellule par la technique dite d'*immunofluorescence*, qui permet la visualisation des cassures de l'ADN produites par les rayons X sous la forme de petits spots lumineux présents dans le noyau des cellules. Cette technique permet une plus grande précision dans le comptage des cassures produites que les techniques précédentes. On peut ainsi déterminer le nombre de cassures de l'ADN dans n'importe quelles conditions d'irradiation, par exemple lors d'une radiothérapie anti-cancer ou d'un examen radiodiagnostique (ex : scanners, mammographies, etc...).

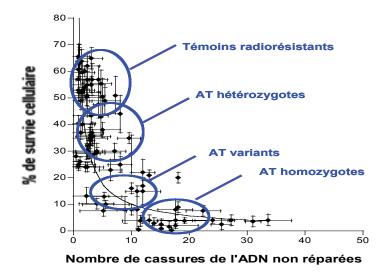


Figure 1 : Relation entre la survie cellulaire après irradiation et le nombre de cassures de l'ADN non réparées : moins la cellule répare, plus l'irradiation est toxique. Les zones de confiance indiquent les caractéristiques des cellules portant les différents types de mutation du gène ATM.

Nos recherches les plus récentes se sont focalisées sur les effets de l'irradiation causée par les examens radiodiagnostiques. Dans ces conditions, les cellules de porteurs de mutation ATM homozygotes (enfants) montrent sans surprise une forte toxicité à l'irradiation. Cependant, la réponse des porteurs hétérozygotes (parents) apparaît, à une moindre mesure, différent des témoins radiorésistants et révèlent la présence de quelques dommages radio-induits non-réparables (Figure 1). Ces études systématiques suggèrent donc de limiter toute exposition aux radiations ionisantes, préférant le cas échéant, *quand le clinicien le juge possible*, des examens IRM dont la nature du rayonnement est différente des rayons X et n'entraîne pas de toxicités chez les porteurs de mutations ATM. qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes.

De nouveaux partenaires protéiques qui accompagnent ATM du cytoplasme au noyau de la cellule : l'un des faits marquants de ces 2 dernières années est que, dans la longue liste des protéines qui s'associent physiquement à la protéine ATM (on parle alors de *partenaire protéique*), de plus en plus de protéines montrent la capacité d'accompagner voire de suivre ATM du cytoplasme au noyau de la cellule en réponse à un stress. Essentielle pour la réparation des cassures de l'ADN, la protéine ATM répond à ce stress en s'accumulant dans le noyau et en activant les processus de réparation. La technique d'immunofluorescence citée plus haut a permis de visualiser des formes cytoplasmiques de la protéine dans un état non stressé qui migraient dans le noyau en se fixant sur les sites de cassures en formant des spots lumineux. La protéine NF1, dont les mutations sont responsables de la neurofibromatose, une maladie génétique plus fréquente qu'AT, associée à des tumeurs bénignes ou malignes du cerveau pourrait aider ATM à passer la membrane du noyau en réponse à un stress.

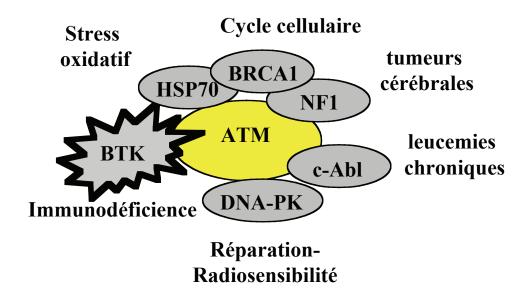


Figure 2 :Schéma succinct illustrant le partenariat entre la protéine ATM et d'autres protéines. Dans le cas d'une mutation d'ATM, le manque d'interaction entre ATM et certaines de ses partenaires protéiques peut avoir des conséquences cliniques précises dont la somme contribue aux différentes manifestations symptomatiques d'AT.

L'étude des partenaires protéiques de ATM est très importante. En effet, AT est une maladie pléotropique, c'est-à-dire qu'elle est caractérisée par de multiples signes cliniques (ataxie, immunodéficience, radiosensibilité, prédisposition à certains cancers, etc...). La connaissance des partenaires protéiques d'ATM, dont les mutations sont généralement associées à des syndromes caractérisés par beaucoup moins de signes cliniques permet de mieux comprendre à quels signes cliniques il faut s'attendre pour une mutation d'ATM donnée. En effet, une mutation d'ATM peut empêcher une protéine de se coller à ATM et causer ainsi une réponse clinique spécifique. Dans le cas présent, une mutation d'ATM empêchant un partenariat avec

NF1 pourrait à la fois empêcher ATM de rentrer dans le noyau mais favoriser l'apparition de tumeurs bénignes ou malignes. Notre laboratoire a déjà contribué à identifier 3 nouveaux partenaires protéiques impliqués séparément dans l'immunodéficience (protéine BTK), la prédisposition aux cancers (protéine NF1) et la réponse cellulaire à un stress (protéine HSP70).

▶ Le traitement Zopra : premiers tests correctifs : Les 3 protéines citées ci-dessus sont toutes au départ cytoplasmiques et peuvent accompagner ATM dans le noyau. Le zoledronate, qui est un médicament anti-ostéoporose et la pravastatine, qui est un anti-cholesterolémiant ont une action particulière sur la membrane du noyau cellulaire. En effet, dans une étude récente sur un autre syndrome, la progéria, maladie génétique associée au vieillissement accéléré, nous avons montré que ces deux médicaments appliqués ensemble (ZoPra) facilitent le passage de certaines protéines qui seraient séquestrées du cytoplasme au noyau ces cellules. Dans le cadre d'une campagne d'essai sur des cellules provenant de patients AT (homozygotes) et pré-traitées au Zopra, nous avons observé que des formes cytoplasmiques de la protéine ATM peuvent passer plus facilement dans le noyau pour répondre à l'irradiation.

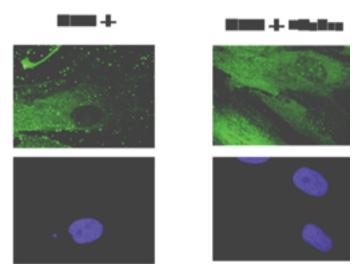


Figure 3 : Effet du traitement ZoPra sur la localisation de la protéine ATM dans des fibroblastes (cellules de peau) de patients AT. Dans ce cas précis, la photo en haut à gauche montre la protéine ATM qui est faiblement exprimée et séquestrée dans le cytoplasme (l'image du bas montre l'emplacement du noyau de la cellule). Après traitement ZoPra (photo en haut à droite) , la protéine ATM est plus fortement synthétisée et passe dans le noyau pour prendre en charge les dommages de l'ADN (points lumineux) pour les deux cellules photographiées dans ces conditions.

La conséquence immédiate d'un tel passage facilité est une réparation des cassures de l'ADN comparable à celle des porteurs hétérozygotes (parents), soit un effet correcteur d'un facteur 3. Ces résultats très encourageants nous ont donc incités à poursuivre nos recherches dans ce sens et d'envisager à terme un essai sur l'animal. Il faut noter que ce traitement pourrait s'appliquer aux porteurs de mutations ATM qui permettent la synthèse de la protéine, même si celle-ci reste séquestrée dans le cytoplasme. Ce traitement est donc très complémentaire à celui proposé par le Pr. R.A. Gatti qui est plutôt réservé aux mutations qui ne permettent pas la synthèse de la protéine.

Nicolas FORAY, PhD U836 INSERM - Radiobiologie EA3738 – Faculté de Médecine Lyon-Sud Chemin du Grand Revoyet – BP21 69921 Oullins - France

> Tél. 04.26.23.59.68 Lab. 04.26.23.59.70 Sec. 04.26.23.59.55 Fax 04.26.23.59.66 E-Mail. nicolas.foray@inserm.fr





CEREDIH, Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Romain Micol, CEREDIH, Paris

L'APRAT a remis à l'association de l'hôpital Necker 142 457,01 Euros (50 000 Euros en 2006 et 92 457,01 Euros en 2007), somme réunie en vue de la réalisation du programme du CEREDIH, par une famille dont un enfant est atteint de l'Ataxie-Télangiectasie.

Le père, cadre de la Société Morgan Stanley, a su sensibiliser sa direction ainsi que le personnel de tous les bureaux Morgan Stanley implantés en France et à l'étranger ce qui lui a permis de réunir cette somme très importante, intégralement versée à l'association de l'hôpital Necker.



Le CEREDIH et le registre national

Il existe actuellement plus de 200 déficits immunitaires héréditaires (DIH), maladies rares prédisposant aux infections. Pour la majorité d'entre elles, la base moléculaire a pu être identifiée. En effet, il existe plus de 140 gènes différents dont les mutations sont responsables de DIH. Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaire, CEREDIH (www.ceredih.fr) a été créé en

novembre 2005 dans le cadre du Plan National Maladies Rares 2005-2008 (loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004).

Son objectif principal est d'améliorer la qualité et l'homogénéité de la prise en charge des patients atteints de DIH. Le CEREDIH a constitué un réseau clinique regroupant des services pédiatriques et adultes sur l'ensemble du territoire (centres de compétences). Parallèlement au réseau des cliniciens pédiatres et adultes, un réseau de laboratoires d'immunologie a été mis en place afin d'homogénéiser la caractérisation précise des DIH et à terme de disposer d'une filière diagnostique.

Afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques pour les maladies concernées, le CEREDIH a créé en 2005 un registre national visant à enregistrer l'ensemble des patients (vivants et décédés) Des études cliniques dont celle portant sur l'AT ont été développées en prenant appui sur ce registre. Après information et recueil du consentement par le médecin clinicien référent du patient et/ou de sa famille (pour les mineurs), les informations cliniques et biologiques principales sont recueillies dans chaque centre par un des membres de l'équipe du CEREDIH, d'abord sur une fiche papier, puis au niveau informatique sur la base de données en ligne sécurisée de la société Européenne des Déficits Immunitaires Héréditaires (ESID, www.esid.org). A ce jour, 9.300 patients sont enregistrés dans cette base de données européenne, dont 3.200 patients français. La base de données française constitue à ce jour la 1^{ère} base de données sur les DIH au monde. Un des objectifs du registre CEREDIH est d'être un outil d'amélioration de la prise en charge globale des patients, notamment grâce aux études menées au sein du CEREDIH, permettant l'amélioration des connaissances et pratiques médicales,

L'étude « Lien entre mutations du gène ATM et survenue de complications au cours de l'ataxie télangiectasie : Etude de corrélation phénotype-génotype ».

L'A-T est une maladie génétique sévère due à une mutation dans le gène codant pour la protéine ATM. Cette protéine est impliquée notamment dans la réparation de notre ADN et dans la maturation de notre système immunitaire. Mais il existe un très grand nombre de mutations différentes altérant de manière variable la fonction de cette protéine. Nous avons donc recherché l'impact potentiel des différentes mutations sur l'histoire de la maladie afin d'établir des recommandations plus personnalisées. Il s'agit d'une étude nationale

rétrospective multicentrique conduite grâce à une étroite collaboration entre le CEREDIH et l'Institut Curie. Cette étude est la première du genre menée sur l'A-T en France. La recherche de mutation du gène ATM a été réalisée entre 1995 et 2008. Tous les diagnostics (A-T, infections et cancers) ont été validés par un comité scientifique. Les patients éligibles étaient enregistrés à l'Institut Curie et/ou au CEREDIH (date de naissance: 1954-2005). Le diagnostic moléculaire portait sur l'identification d'au moins une mutation inactivatrice.

Le diagnostic clinique portait sur la présence d'une ataxie associée à au moins 2 des 5 signes suivants: (1) Télangiectasies, (2) Infections récurrentes, (3) Diminution des IgA sériques, (4) Elévation de l'αfœtoprotéine (AFP) dans le sérum,(5) Caryotype lymphocytaire anormal.

Deux cent quarante (240) patients ont été inclus dans cette analyse. L'âge médian au diagnostic était de 5,3 ans; le délai médian menant au diagnostic était de 2,8 ans. Au moment de l'étude, 107 patients (44.6%) étaient vivants avec un âge médian de 11,6 ans.

L'âge au diagnostic et le délai diagnostique ont diminué en comparant les périodes de date de naissance (périodes 1954-1979, 1980-1990, 1991-2000 et > 2000). De même l'application de l'examen du caryotype lymphocytaire et de l'analyse du gène ont améliorés le délai diagnostique. Malheureusement, l'espérance de vie ne s'est pas améliorée depuis 1954.

Au cours de la maladie, le syndrome cérébelleux est le premier signe (âge moyen de début : 4,4 ans); ensuite apparaissent les télangiectasies (6,6 ans) et survient l'écoulement salivaire (6,7 ans).

Concernant les complications, 22,1% (53/240) des patients ont présenté un cancer (âge moyen=14 ans), principalement des cancers des cellules des lignées sanguines (cancers hématopoïétiques). 40,4% (97/240) des patients ont présenté au moins une infection respiratoire haute ou basse.

L'examen du type de mutation était disponible pour 176 patients. 101 patients présentaient une mutation entrainant une perte de l'activité de la protéine ATM (groupe 0), et 76 une mutation permettant la persistance d'une activité résiduelle (groupe 1). Les patients du groupe 0 avaient un plus jeune âge au diagnostic, un plus jeune âge moyen lors de la survenue d'un cancer, et semblent présenter davantage de cancers hématopoïétiques. Néanmoins, l'espérance de vie est la même dans les deux groupes.

Ainsi, La mortalité pourrait être principalement expliquée par l'apparition d'un cancer dans le groupe 0 et par les infections dans le groupe 1.

L'ensemble des données devraient être publié dans une revue scientifique internationale en 2009. Le CEREDIH mettra à disposition une version complète de l'article.

La poursuite de l'enregistrement des patients atteint d'A-T se poursuit et de nouveaux projets sont mis en place pour mieux comprendre l'évolution de cette pathologie. Pour toute information, merci de contacter l'équipe du CEREDIH.

Dr Romain MICOL (CEREDIH), Pr. Dominique Stoppa-Lyonnet (Institut CURIE, Paris), Dr Nizar Mahlaoui (CEREDIH), Pr Alain Fischer (CEREDIH).

Coordonnées du CEREDIH:

CEREDIH Hôpital Necker-Enfants Malades 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15 www.ceredih.fr

Personne en charge du registre A-T au CEREDIH : M^{me} Sophie HILPERT

Tél: 0140615426 Fax: 0140615427

Mèl : sophie.hilpert@inserm.fr

Etude de Cohorte française de femmes apparentées à un enfant atteint d'A-T : CoF-AT

Eve Cavaciuti. Nadine Andrieu

(INSERM U900, Mines Paris Tech, Institut Curie –service de biostatistiques, Paris)

Prédisposition aux cancers chez les hétérozygotes AT

L'augmentation du risque de cancers chez les enfants atteints d'ataxie-télangiectasie (AT), homozygotes au locus de la maladie, a conduit des épidémiologistes à s'interroger sur l'incidence des cancers chez les individus hétérozygotes, en particulier les parents d'enfants atteints, porteurs obligatoires à l'état hétérozygote du trait génétique (Swift et al. 1976, 1987, 1991). L'étude française rétrospective que nous avons réalisée entre 1994 et 1997 à partir de 34 familles a montré une augmentation du risque relatif de cancer du sein chez les hétérozygotes, avec une estimation de 3.3. Ce risque semblait plus élevé parmi les femmes hétérozygotes jeunes (Janin et al. 1999). Depuis, cinq autres études ont été publiées donnant des estimations du risque relatif de cancer du sein de même amplitude (Athma et al., 1996; Inskip et al., 1999; Olsen et al., 2001, 2005, Thompson et al., 2005). La plus récente, réalisée en Angleterre, présente un risque relatif de cancer du sein plus modéré de 2.2 (Thompson et al., 2005).

De nombreuses questions restent en suspens sur la prédisposition aux cancers des hétérozygotes AT et c'est pour essayer de répondre à ces questions que l'étude CoF-AT a été initiée. Cette étude permettra :

- une estimation précise du risque cancer du sein
- d'étudier la variation du risque en fonction du type de mutation
- d'étudier les risques de cancers autres que le cancer du sein
- d'étudier les facteurs modificateurs du risque
- d'évaluer la contribution des gènes de l'AT dans l'incidence du cancer du sein

Etude CoF-AT

L'étude CoF-AT (Etude de Cohorte Française de Femmes Apparentées à un Enfant Atteint d'AT) s'inscrit dans l'étude du rôle des gènes de l'AT dans la prédisposition au cancer en s'intéressant à la santé des femmes appartenant à des familles d'enfant atteint d'AT.

Les objectifs sont les suivants: 1) Proposer une surveillance mammaire aux femmes apparentées à un enfant atteint d'AT; 2) Estimer plus précisément le risque de cancer associé aux gènes de l'AT et en particulier le risque du cancer du sein; 3) Etudier les facteurs de risques potentiellement modificateurs (facteurs environnementaux, gynéco-obstétriques ...); 4) Etudier les caractéristiques du cancer du sein.

Les calculs de puissance ont montré que la participation de 800 femmes (hétérozygotes pour l'AT et non-hétérozygotes) apparentées à un enfant AT était nécessaire pour atteindre ces objectifs. Ces calculs sont basés sur l'étude rétrospective que nous avons réalisée entre 1994 et 1997. En pratique, l'inclusion des femmes, c'est-à-dire l'entrée dans l'étude, se déroule lors d'une consultation de génétique et elles sont ensuite suivies tous les 2 ans pendant 10 ans.

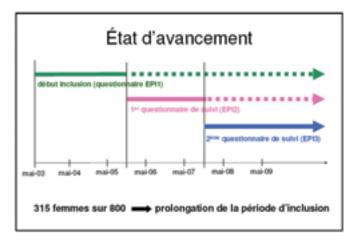
Les données recueillies à différents temps de l'étude (en consultation de génétique et durant le suivi) sont diverses : caractéristiques socio-démographiques, exposition aux potentiels facteurs de risque (radiations, facteurs gynéco-obstétriques, facteurs hormonaux exogènes etc.), antécédents personnels et familiaux de cancer, résultats des examens cliniques mammaires et des mammographies, clichés des mammographies faites pendant la durée de l'étude (empruntés pour être numérisés), échantillons sanguins (DNA-thèque), tissus tumoraux éventuels (tumorothèque). Les données épidémiologiques (santé des femmes, facteurs de risque potentiels et données familiales) sont actualisées tous les deux ans par des questionnaires de suivi auprès des femmes participantes.

Le résultat du test génétique d'hétérozygotie vis-à-vis du gène ATM est rendu au cours du suivi aux femmes qui le souhaitent, dans un délai de 3 à 6 mois. Les femmes peuvent bénéficier à tout moment d'une consultation de génétique si elles le souhaitent.

La surveillance mammaire proposée dans le cadre de CoF-AT est identique chez les hétérozygotes AT (porteuses d'une mutation du gène ATM) et chez les non-hétérozygotes AT (non porteuses d'une mutation du gène ATM). Elle est assurée par le médecin généraliste ou spécialiste, choisi par la femme et informé de sa participation à l'étude par le centre coordinateur. La surveillance recommandée débute à l'âge de 25 ans par un examen clinique des seins (palpation) tous les 2 ans et à partir de 40 ans, un examen clinique et une mammographie tous les 2 ans. La mammographie est effectuée de préférence en cabinet de radiologie agréé pour le programme de dépistage organisé de cancer du sein.

Etat d'avancement de l'étude :

La période d'inclusion a débuté en mai 2003. Le nombre actuel de participantes étant insuffisant pour atteindre une puissance d'étude satisfaisante, la période d'inclusion a été prolongée et il est donc encore possible d'entrer dans l'étude aujourd'hui.



En mai 2009, 174 familles AT avec au moins une mutation délétère du gène ATM identifiée sont référencées au laboratoire de Génétique Oncologique de l'Institut Curie (référent national pour le diagnostic moléculaire de l'AT). L'identification des mutations de ATM chez l'enfant est une étape préalable à l'inclusion d'une famille dans l'étude CoF-AT.

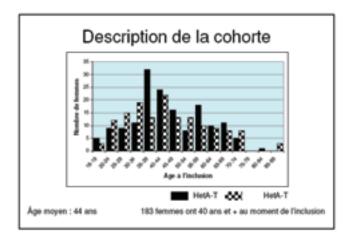
Sur ces 174 familles, 151 ont été contactées et invitées à participer à l'étude, soient 612 femmes. Parmi ces 612 femmes, 357 ont souhaité participer, 45 n'ont pas souhaité participer, 210 n'ont pas donné encore de réponse. La cohorte est aujourd'hui constituée de 315 femmes appartenant à 79 familles différentes, incluses en consultation de génétique, soit en moyenne 4 femmes par famille [de 1 (min) à 14 (max) selon la mobilisation des familles]. 159 sont hétérozygotes pour l'AT, 148 sont non-hétérozygotes, 8 n'ont pas encore été testées.

67% des participantes appartiennent à la branche maternelle de l'enfant A-T, 26% à la branche paternelle.

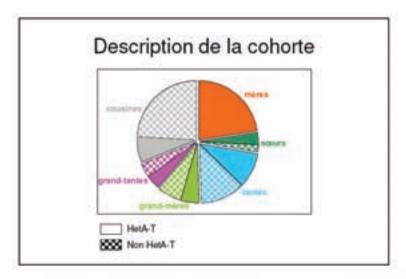
Les informations concernant la date de naissance, la date des dernières nouvelles, le statut vital, les antécédents de cancer, la date de décès si décès, sont collectées pour tous les membres des 79 familles soit 2456 femmes et 2510 hommes et 99 patients A-T.

Les questionnaires épidémiologiques sont revus systématiquement par entretien téléphonique avec l'assistante de recherche. Ainsi 278 questionnaires d'inclusion (EPII) ont été saisis et validés, 169 EPI2 (premier questionnaire de suivi à 2 ans) et 88 EPI3 (2^{ème} questionnaire de suivi à 4 ans).

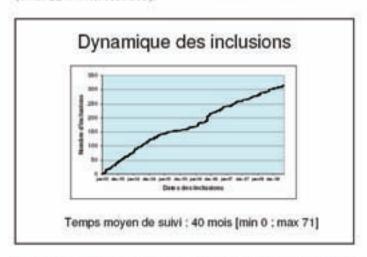
Les mammographies passées par les femmes à partir de leur entrée dans l'étude leur sont empruntées au cours du suivi, afin d'en numériser les clichés pour calculer la densité mammaire. Aujourd'hui 195 mammographies ont été reçues et numérisées, soit 762 clichés, 78 femmes ont au moins une mammographie numérisée, soit 85% des femmes de 40 ans et plus (âge recommandé pour un dépistage), suivies depuis au moins 4 ans.



L'âge des femmes au moment de leur entrée dans l'étude est distribué de façon à peu près normale (cf. histogramme ci-dessus), l'âge moyen étant de 44 ans [min=19; max=88]. 183 femmes ont 40 ans ou plus.



La répartition des femmes en fonction de leur lien de parenté avec l'enfant A-T et de leur statut vis-à-vis de l'hétérozygotie A-T est représentée sur ce graphique. Dans 22% des cas, les femmes de l'étude sont les mères des enfants AT, dans 5% des cas, leurs sœurs (dont 60% sont HetAT), 22% des cas, leurs tantes (dont 45% sont Het-AT), 12% leurs grand-mères (dont 41% sont Het-AT), 8% leurs grand-tantes (dont 50% sont Het-AT) et 31% leurs cousines (dont 22% sont Het-AT).



La courbe des inclusions est constante depuis le début de l'étude. Le temps de suivi moyen est de 40 mois [min=0, max=71].

Le taux de réponse au premier questionnaire épidémiologique (EPI1) est égal à 85%, il est égal à 66% pour EP12 et de 71% pour EP13.

Dans la cohorte, 76,5% des femmes ont répondu à un questionnaire il y a au moins deux ans, ce qui correspond à l'intervalle entre deux questionnaires défini par le protocole.

Participation à l'étude : simplification

Bien que les centres d'inclusion (médecins généticiens) soient répartis dans toute la France et que nous recherchions de nouveaux médecins au plus près du domicile des femmes qui souhaitent participer, le protocole d'inclusion a été allégé afin de faciliter la participation d'un plus grand nombre de femmes.

Nous proposons depuis février 2007 des consultations téléphoniques avec un médecin généticien, évitant ainsi de se déplacer dans un centre. Toutes les démarches se font alors par téléphone et par courrier, la prise de sang étant réalisée en laboratoire d'analyses médicales ou à domicile par une infirmière. Le rendu du résultat du test d'hétérozygotie peut être fait par téléphone ou par courrier ou encore, par l'intermédiaire d'un médecin référent.

Depuis la mise en place de ces consultations téléphoniques, 58 consultations ont été réalisées par Mme Audrey Combès, conseillère en génétique à Montpellier. Ceci a permis notamment à des femmes vivant en dehors de la France de participer (Espagne, Algérie, Tahiti, Allemagne).

Si vous souhaitez nous rejoindre dans ce projet ou obtenir des informations complémentaires, vous pouvez contacter: Eve Cavaciuti, Inserm U900 & Service de Biostatistiques - Institut Curie – 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05 – Tél.: 01 55 43 14 64 – Fax.: 01 55 43 14 69 - e-mail: eve.cavaciuti@curie.net

Présentation des équipes impliquées :

<u>Généticiens</u>: Pr Jacques-Olivier Bay, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, Dr Nicolas Janin, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique, Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Institut Curie, Paris, Réseau Génétique et Cancer de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)

<u>Biologistes moléculaires</u>: Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Anthony Laugé, Catherine Dubois d'Enghien, Institut Curie, Paris, Janet Hall, U612, Institut Curie, Orsay

<u>Coordination</u>: Inserm U900, Institut Curie: Eve Cavaciuti (Ingénieure d'études), Martine Labbé (Technicienne de recherches), Marie-Gabrielle Dondon (Ingénieure d'études), Tatiana Sully-Alexandrine (Technicienne de Recherches), Alice Kayigan d'Almeida (Interne 2004), Pénélope Troude (Interne 2005), Sophie Florence (Interne 2006), Nadine Andrieu (Directrice de Recherches)

Subventions:

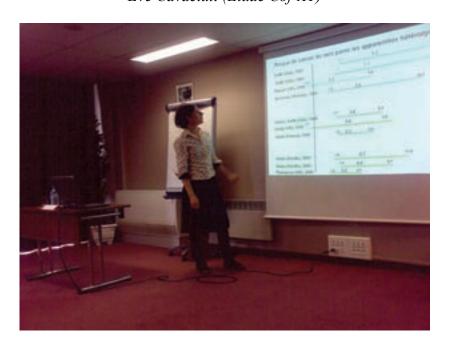
CoF-AT est subventionnée par le Ministère de la Recherche et l'Inserm (AO cohortes et collections 2001), la Fondation de France, le Conseil Scientifique de Radioprotection d'EDF, La Ligue Nationale Contre le Cancer et la MGEN.

Remerciements:

Nous remercions vivement les femmes et leur famille qui participent à l'étude, ainsi que l'APRAT pour leur précieuse collaboration.



Eve Cavaciuti (Etude Cof-AT)



Kinésithérapie et patients AT : expériences vécues,

Clément Eyraud, Villeurbanne

C'est au cours d'un stage au centre de rééducation et de réadaptation fonctionnelles « L'Eau Vive » à TURRIERS, dans les Hautes-Alpes, que j'ai pu faire la connaissance de Laurent, un jeune homme de 38 ans atteint d'ataxie télangiectasie.

Dans le cadre de sa maladie, Laurent effectue régulièrement (en moyenne tous les 6 mois) des séjours de 4 semaines dans ce centre pour un entretien rééducatif.

Dès mon premier jour de stage, sur les conseils de Patrice Kieffer (masseur-kinésithérapeute chef), je participe au bilan d'entrée de Laurent avec le docteur Duchatel (médecin chef) et Nathalie Savouyaud (masseur-kinésithérapeute). Un peu intimidé par le protocole du centre auquel je ne suis pas encore habitué, je découvre un patient fort sympathique, qui, en quelques mots, parvient à détendre l'atmosphère et à me mettre en confiance.

Par la suite, je prends Laurent en charge. Rapidement, sa gentillesse, ajoutée à ma curiosité pour l'A-T, une maladie peu commune qui m'était jusqu'alors inconnue, me pousse à aller plus loin en décidant de réaliser un mémoire clinique avec lui. Il s'agit d'un travail écrit que l'on doit mettre en oeuvre en dernière année, en vue de le présenter oralement au Diplôme d'Etat, ultime épreuve avant la vie professionnelle.



Dès les premières séances, suite à l'élaboration des bilans initiaux et du diagnostic kinésithérapique, je définis, en fonction du projet de Laurent, les principes et les objectifs principaux de sa prise en charge pour construire un projet thérapeutique adapté : il s'agit d'entretenir et de développer son autonomie, tout en sécurisant ses transferts. De plus, il faut maintenir ses capacités motrices, minimiser les déformations qui entraînent souvent des douleurs, des difficultés aux transferts et la nécessité d'une aide extérieure car elles limitent l'autonomie. Enfin il est question de maintenir une bonne fonction respiratoire (plus à visée préventive).

La rééducation de Laurent se déroule à raison de deux séances par jour : entre 30 et 45 minutes la séance, parfois un peu plus, parfois un peu moins en fonction de son état de fatigue. Ce qui est appréciable chez Laurent, c'est qu'il est toujours motivé et très volontaire pour réaliser les exercices que je lui propose. Je pense que c'est important dans ce type de pathologie. Par ailleurs, il est encadré par une équipe pluridisciplinaire. Ainsi, aux séances de kinésithérapie s'ajoutent les séances en balnéothérapie et le travail en ergothérapie. Je dois donc adapter l'intensité et la durée des séances.

Généralement, j'oriente les exercices d'une séance sur un but précis. Il peut s'agir de travailler plus particulièrement l'équilibre, en suivant une progression en difficulté. Ainsi, sur le plan Bobath, on commence par travailler dans des positions basses pour aller vers des positions plus hautes, c'est-à-dire en suivant ce qu'on appelle les « niveaux d'évolution motrice » ou NEM (cf photo). Cela permet d'accéder à une meilleure appréhension de son corps dans l'espace et une redécouverte des différents moyens d'équilibration à sa disposition. Les NEM permettent de travailler les capacités d'adaptation qui peuvent rapidement être



perdues et qui font cruellement défaut dans la vie quotidienne. Ce travail permet également un réinvestissement au niveau de son corps. En effet il le redécouvre de façon inhabituelle, ce qui lui permet d'exploiter d'autres capacités motrices.

Un autre objectif de séance peut être l'amélioration de l'autonomie en fauteuil roulant, en travaillant un transfert en particulier (passage du fauteuil roulant au lit). Cet objectif prend toute son importance dans la vie quotidienne par le nombre important de transferts que l'on peut être amené à faire lors d'une journée. Il est nécessaire que ceux-ci soient effectués en sécurité et de la manière la plus simple possible. Ceci participe grandement à l'amélioration de la qualité de vie des patients, en augmentant leur autonomie.

Pour compléter et optimiser cette prise en charge, j'ai dû me documenter sur l'A-T. Je tiens d'ailleurs à remercier l'APRAT et l'équipe de « L'Eau Vive » et notamment Sandrine Philip (ergothérapeute) pour son aide et grâce à qui j'ai pu construire rapidement un plan thérapeutique solide et adapté.

Ainsi, près de 5 semaines durant, j'ai eu beaucoup de satisfaction à suivre Laurent, à travailler avec lui, à le voir évoluer au sein du centre. C'est une personne attachante. Et c'est avec un brin de nostalgie que nous nous sommes séparés au terme de sa prise en charge.

Pour conclure, je pense que ce type de séjour est bénéfique, dans la mesure où il permet un certain suivi. Il donne surtout la possibilité de conserver des acquis fondamentaux grâce à une rééducation pluridisciplinaire dans le cadre de cette maladie évolutive qu'est l'Ataxie-Télangiectasie.

Kinésithérapie et patients AT : expériences vécues,

Jean-Michel Pelegry, Saint-Flour



Je m'occupe de Géraud en kinésithérapie depuis septembre 2007. Son traitement s'effectue au rythme de deux séances par semaine. La séance se déroule en deux temps :



Premier temps consacré aux postures manuelles et étirements des membres inférieurs et des pieds, suivis d'une verticalisation.



Deuxième temps consacré à une gymnastique rééducative pour prévenir l'enraidissement de l'axe vertical, de la cage thoracique et des membres supérieurs. Il s'agit aussi de maintenir les capacités musculaires abdominales et diaphragmatiques.

Création d'une association AT en Bretagne « Le sourire d'Élodie »

présentée par la famille Daniellou, Morlaix



Lorsque le diagnostic tombe en mai 2008, les parents d'Elodie sont désemparés et l'annonce sans ménagement qu'aucun traitement n'existe est pour eux un véritable coup de massue. Puis avec leurs deux ainés et leurs proches, ils décident de faire face : « Pour nous, il y avait deux solutions : soit on se repliait sur nous-même, soit on s'ouvrait aux autres ». Une chaine de solidarité s'est mis en place autour d'Elodie et de sa famille, concrétisée au début de l'année 2009 par la création à Morlaix de l'association « le Sourire d'Elodie ».

L'objectif est d'apporter une aide sous toutes ses formes à Elodie et à ses parents. Les besoins sont divers : adapter la maison au handicap, besoin de matériels, aide pour les déplacements. Accompagner ou garder Elodie lorsque ses parents doivent s'absenter est une façon de montrer également sa solidarité

La famille Daniellou avec, à droite, Mimma Tugnolo de Gli Amici di Valentina et, ci-dessous, Mireille Gervasoni de l'APRAT





L'association aspire également à soutenir la recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie comme ici lors de cette journée du 16 mai 2009 à Clermont-Ferrand où « le sourire d'Elodie » a remis un chèque de 2000 Euros à l'APRAT.

Le siège de l'association se trouve à la mairie annexe de Ploujean. Tel. 02.98.72.02.49

lesouriredelodie@laposte.net Président : Alain Daniellou

Le projet d'un site internet des familles AT d'Europe

par Gli Amici di Valentina, Turin



Présentation du projet de site internet européen par les webmasters de l'association italienne *Gli Amici di Valentina* Lucy Torres et Daniele Pipitone.

Le site permettra de connaître les activités et les événements récents des associations européennes qui sont toutes invitées à y collaborer. Seront également présentés sur le site, les projets communs comme l'ont été la rencontre de Turin de 2008, organisée par nos amis de





Gli Amici di Valentina et à laquelle l'APRAT a collaboré, et celle du Luxembourg en 2004 organisée par l'APRAT, Gli Amici di Valentina et l'association allemande, la DHAG.

Lucy Torres et Rossano Tugnolo

ANNEXE



Article rédigé par le professeur Malcom Taylor et paru dans le bulletin de l'association britannique AT SOCIETY, (A-T Society News, n°40, July 2009, p. 8-10); publié dans ce fascicule avec la très aimable autorisation

du professeur Malcom Taylor et de l'A T SOCIETY que nous remercions.

SUR QUOI LA RECHERCHE SUR L'A-T VA-T-ELLE PROCHAINEMENT SE FOCALISER ?

Par le Professeur Malcolm Taylor de l'université de Birmingham

Voilà plus d'un demi-siècle qu'Elena Boder et Robert Sebwick ont désigné l'ataxie télangiectasie (A-T) comme étant un syndrome. Le gène ATM (qui lorsqu'il mute engendre l'A-T) est identifié en 1995, et la souris modèle de l'A-T apparaît un an plus tard. Depuis 1995, nous avons beaucoup appris quant à la biochimie de la protéine d'ATM.

Toutefois, en 2009, nous ne sommes toujours pas en mesure d'offrir aux patients un traitement capable de ralentir la progression de l'A-T. L'ennemi avec lequel nous devons lutter est l'inexorable progression de la neurodégénérescence liée à l'A-T.

Que devrions nous faire pour les patients atteints d'A-T?

La réponse est évidente : nous avons pour but l'identification d'un traitement sûr et fiable pouvant à la fois prévenir la progression de la maladie chez les patients les plus jeunes, et de préférence renverser également la neurodégénérescence chez les patients les plus âgés. Nous pouvons traiter quelques-uns des symptômes résultant de la neurodégénérescence – par exemple limiter les mouvements incoordonnés. De plus, Baclofen, un relaxant musculaire, est actuellement à l'essai sur des patients A-T pour déterminer s'il est efficace dans le traitement de certains problèmes neurologiques, liés à l'A-T.

En attendant de trouver un tel traitement, nous devons au moins orienter nos recherches afin de ralentir la progression de la neurodégénérescence. Plusieurs stratégies ont été mises à l'essai et d'autres pourraient l'être dans le futur. Pour le moment, le moyen le plus plausible d'atteindre ce but rapidement serait l'identification d'un ou de plusieurs médicaments existants et disponibles qui pourraient freiner la progression de l'ataxie.

Le développement du traitement : des défis

La difficulté à laquelle nous faisons face est que si la cause du problème est l'absence de production de la protéine ATM, comment le traitement va-t-il agir de manière adéquate en dépit de ce manque ?

L'usage des antioxydants

Le fait que le médicament pourrait empêcher les conséquences liées à l'absence d'ATM est une des possibilités envisageables. Une des orientations pour laquelle on a déjà opté est le traitement possible des patients aux agents antioxydants. Les raisons en sont qu'un des rôles de la protéine d'ATM est d'agir en cas de dommages de l'ADN dans la cellule. De tels dommages peuvent être causés par des radicaux libres agressifs présents dans toute cellule. Une méthode de traitement des patients A-T serait donc d'administrer un médicament capable de balayer ces radicaux libres agressifs avant qu'ils ne causent des dommages et ne rendent indispensable la présence de la molécule ATM.

L'expérimentation de tels agents sur une souris porteuse a montré des résultats encourageants. Aucune grande étude concernant le traitement de l'A-T des patients avec des antioxydants n'a jusqu'ici été publiée. Bien qu'une première étude ait montré qu'on voyait quelques effets positifs sur les cellules de patients, aucun changement significatif n'a été noté concernant la neurodégénérescence clinique.

D'autres médicaments fiables peuvent-ils être utilisés?

Des médicaments sans effets secondaires peuvent-ils arrêter les manifestations cliniques de l'A-T ? C'est une question fondamentale. Existe-t-il d'autres antioxydants qui pourraient être utilisés comme traitement potentiel ?

L'administration de stéroïdes a montré comme résultats des améliorations temporaires de l'ataxie. Le problème est que le traitement aux stéroïdes ne peut être pris sur le long terme car de graves complications apparaissent. Un autre point important est que nous n'arrivons pas à comprendre quel mécanisme est en jeu dans cette amélioration due aux stéroïdes.

Identifier de nouveaux médicaments.

Parallèlement à l'utilisation des médicaments existants, nous pouvons entrevoir la possibilité d'en identifier de nouveaux. Les organismes de financement de la recherche sont conscients de ces problèmes. En 2007, l'Institut national de la Santé à Washington a fait appel à des projets de recherche ayant pour sujet la compréhension et le traitement de l'ataxie télangiectasie. Un des axes de recherche suggérés était le développement de tests plus performants pour passer au crible les médicaments. Certains déclarent que nous devrions développer une procédure plus expérimentale et c'est peut-être exact mais à condition qu'il s'agisse de médicaments sûrs et bien choisis.

D'autres pistes pour le développement d'un traitement

Elles peuvent dépendre à la fois d'interventions génétiques permettant le renversement de la production de la protéine d'ATM ou d'une intervention biologique utilisant la médecine régénératrice pour implanter des cellules souches comportant une protéine ATM normale.

Pour les patients A-T dépourvus de cette protéine à cause d'un mécanisme génétique particulier, une piste génétique qui pourrait permettre la production de la protéïne d'ATM pour en renverser le processus a été proposée. Ces éléments ont été mis en évidence par les travaux réalisés sur des cellules en culture mais ils ne peuvent pas encore être appliqués aux patients. Cette solution ne pourrait pas être appliquée à tous les patients A-T.

Une observation importante

En outre, concernant le potentiel d'altération des cellules chez les patients A-T, une observation importante a été faite sur une fratrie où deux patients atteints d'A-T ne produisaient pas de protéine ATM du tout. Ces derniers ne présentaient pas la même neurodégénérescence que la majorité des patients. Cela semblait signifier : « je peux quasiment faire sans ATM ». Ces patients étaient neurologiquement capables jusqu'à un certain point de compenser leur manque d'ATM. Comment cela est-il possible ? Personne ne le sait. Y-a-t-il production dans le cervelet d'une autre protéine qui aurait un effet similaire à celui d'ATM. Ou serait-ce l'expression d'une protéine qui inhiberait les conséquences d'un manque d'ATM ? Quelle est cette protéine ? Je pense que cette question mérite la peine qu'on en cherche la réponse. Pourrions-nous alors utiliser cette découverte pour induire cette compensation du manque d'ATM chez les patients A-T typiques ?

Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire des cellules souches a dernièrement été très médiatisée pour diverses maladies et plus récemment encore pour ses effets sur la dégénérescence maculaire de la rétine. Grâce à de nouvelles techniques, on peut obtenir des cellules souches sans avoir recours aux embryons. Il est maintenant possible d'avoir des cellules souches à partir de cellules adultes saines. Le remplacement biologique de la protéine d'ATM peut constituer une alternative pour le futur, et ce, en insérant des

cellules souches dans le cerveau (c'est ce qu'on appelle la médecine régénératrice). Actuellement, ce n'est pas sans risque. Un patient A-T a déjà subi une telle intervention mais sans effets bénéfiques. En effet, il peut y avoir encore des conséquences nocives si un rigoureux contrôle des cellules souches n'est pas effectué. Ceci constitue un axe à développer très rapidement car grâce à l'utilisation de cellules souches nombre d'avancées importantes réalisées pour d'autres maladies neurologiques plus communes pourraient être potentiellement profitables pour les familles affectées par l'A-T.

Des considérations importantes à la fois pour les familles A-T et les chercheurs.

Les familles A-T voudront-elles participer à des tests de médicaments en vue d'un possible traitement ? Dans l'idéal, un enfant devrait être traité rapidement après le diagnostic. Cependant, il pourrait être difficile pour des parents d'accepter de soumettre leur jeune enfant à ces tests, cette décision est loin d'être anodine.

Une internationalisation des recherches.

Pour les chercheurs, l'internationalisation de la recherche, en particulier en vue des essais thérapeutiques, est indispensable pour réunir le nombre de patients nécessaires à l'établissement de statistiques. On aura besoin de paramètres cliniques fiables basés sur une situation neurologique qui répondent rapidement mais aussi avec une ampleur suffisante pour être étendue à l'ensemble des patients.

L'utilisation de modèles animaux

De nombreuses recherches de ce type pourraient être initialement menées s'il existait un modèle animal qui reflète la dégénérescence neurologique de l'A-T de manière plus fidèle que la souris modèle habituellement utilisée. Si un tel modèle était disponible nous pourrions étudier de manière bien plus précise les bases de la pathologie de neurodégénérescence ainsi que la biochimie associée dans les tissus neuraux les plus affectés. Nos lacunes en matière de connaissance du développement de l'A-T dans le cervelet sont des difficultés à surmonter. Je crois toutefois que des progrès vont être effectués dans les domaines mentionnés plus haut, grâce à l'engagement des patients A-T dans ce combat. En effet, après presque une décennie et demie de « biochimie de la protéine ATM » nous devrions être sur le point de « comprendre et de guérir l' ataxie télangiectasie ».

Professeur Malcolm Taylor de l'université de Birmingham.

Nous remercions infiniment Aurélie Boucheret et Nancy Uhrhammer pour la traduction

(texte original) A-T Society News, n°40, July 2009, p.8-10

What will be the future focus of A-T Research?

By Professor Malcolm Taylor, University of Birmingham

It is over half a century since Elena Boder and Robert. Sedgwick described Atania-Telangiactoria (A-T) as a syndrome. In 1985 the ATM game (which when mutated causes A-T), was identified and a mouse model of A-T came a year later. Since 1995 we have learned a great deal about the biochemistry of the ATM protein.

However, in 2009 we are still unable to provide a treatment. for patients to slow down the progression of A-T. The giant that we face in A-T is the unrelenting progressive neuro-degeneration.

What should we be doing for patients with A-T?

The answer is obvious: we should be aiming to identify a safe. and reliable treatment that will provent the progression of the deorder in the younged children, and preferably also reverse the reuro-degeneration in pidor patients. We can beat some of the symptoms resulting from neuro-degeneration – for example reducing unwanted movements, in addition, Bacolier, a muscle relaxant, is currently being tripled in A-T patients. to determine whether it is effective in treating some of the neurological problems in A-T.

Tile should be aiming beyond this, to at least slow down the rate of progress of the neuro-degeneration. There are various strategies that have been tried and others that could be tried in future. At present, the most likely way of achieving this. aim quickly is by identifying, for this purpose, one or more drugs that are currently available that might moderate the progression of the atoxia.

The Challenges Facing Developing a Treatment The difficulty is that if it is loss of the ATM protein that is causing the problem, how is a drug treatment going to deal

The Use of Antiquidants

One possibility is that a drug might provent the consequences. of less of ATM. One approach that has been taken is the possible treatment of patients with antioxidant agents. The rationale for this is that one of the roles of the ATM postein is to respond to damage to the DNA in the cell. Such damage can be caused by reactive origin molecules that are present in everyone's cells. One method of treating A-T patients would be. therefore, to administer a drug that will mop up these readine molecules before they cause damage and so make redundant the need for the ATM protein.

TWK, with such agents, on A-T mice, has shown encouraging results. No large study has been published to far on treatment of A-T patients with anticoldents. although in Initial work some from these patients but there dirical reuro-degeneration.

Other commonly used safe drugs.

A major question deserving an answer is what other commonly used safe drugs might help arrest the clinical leatures of A-T7 Are there other anticxidants that might be used as potential applied to patients. This approach properly This is a field that will Inspirents? Are there drugs. other than anticoldents that might patients. be considered as Insalments? Administration of steroids has been. An important observation. improvement in stania. The problem is that steroid treatment. All patients a very important. cannot be carried into the long term because of the serious conglications that are seen. Another important point here is that, show the same severe rourswe do not understand what the ... degeneration as seen in the by stend treatners.

Identifying new drugs. Aside from utilizing existing drugs, there is the possibility of funding bodies are aware of these - another protein not normally Attains Telangiectonia'. One of the consequences of ATM loss? What internationalisation of effort, was the development of assays for -question deserves some effort. high-throughput drug screening Some would argue that we need to - we then use this to induce this develop a more trialist ethos and compensation for ATM loss in

with a well chosen, safe drug.

These may depend either on some methods for making stem cells. genetic intervention/override to that do not rely on embryos. It is switch back on, the production now possible to induce normal of the ATM protein or biological adult cells to become stem cells. positive effects were seen in cells - intervention using regenerative medicine to insert cells (stem cells) - protein may be an alternative for were no significant changes in the - with normal ATM protein. For those - the future - so called regenerative A-T patients who have no protein medicine possibly by inserting as a result of a puricular genetic. stem cells in the brain. At present, mechanism, a way of inducing genetic overtide was proposed that would enable the production such an operation, although of the ATM protein to be switched. without any beneficial effect. back on again. This can be shown. Indeed there may be harmful to work in cells in culture but is consequences at present if we not yet something that can be would not be applicable to all A-T ... develop very rapidly and where

shown to result in some temporary. Again, with respect to the potential. These advances will be potentially for genetically attering cells in observation was made on two no ATM protein at all, they did not these approaches both for A-T mechanism is, of this improvement imaginity of patients. What this is want to participate in drug trials saying is 1 can just about manage for possible treatments? Idealy a without ATM". These patients were reurologically abile, to a significant extent, to compensate for parents to accept this and for loss of ATM. How this happens willingness to allow young children dentifying new ones. Research is not known. Is it by expressing issues. The National Institutes expressed in the combellum that. of Health, Washington, put out a does something similar to ATM. call in 2007 for research projects or is there expression of a protein on Understanding and Treating in the cerebellum that inhibits the For discloral scientists, the

> Stem cell therapy Stem cell therapy is much in the

to determine the answer. Could

Other approaches to developing recently for mucular degeneration of the retira. There are new Bological replacement of the ATM this is not without risks. One A-T patient has already undergone. cannot control the stem cells. there may be important advances in the use of stem cafe in more. common neurological disorders. advantageous to families affected

> families and doctors/scientists Would families affected by A-T child might best be treated shortly after discrosis. It may be difficult. to be intered into trails may be impotest.

The internationalisation of effort

supposted areas to be developed in this protein? I believe that this especially with respect to clinical thats, is likely to be necessary in order to get the numbers of patients required to make the trial statistically sound. Reliable clinical endpoints, based on a neurological feature(s) that responds both quickly and with a magnitude large enough and considert across news for different decrears - most patients will need to be developed.

Use of animal models Much of this sort of work could be done initially on animals. if an animal model existed that reflected the neurological degeneration of A-T beter than the current mouse model. If such a model were available we would be able to study the basic pathology of the neuro-degeneration much more thoroughly as well as the associated biochemistry in the reural tissues most affected. it is absence of our knowledge of the detailed pathology and biochemistry of the developing AT cerebellum that is a major

indeed after nearly a decade and a half of "the biochemistry of the ATM protein" we ought to be on the threshold of "Understanding and Treating: Ataxia-Telangiectasia*.

dfforty I believe however.

that progress will be made in

the areas that I have mentioned

above, involving patients with

Professor Malcolm Taylor, University of Birmingham

Autres Publications

KINÉSITHÉRAPIE ET A-T

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

ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET RÉÉDUCATION

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

LES PROBLÈMES DU QUOTIDIEN

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

AU CŒUR DE L'EUROPE

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

JOURNÉE APRAT DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 5 mai 2007

Chamalières, janvier 2008

LES ANALECTES DE L'APRAT

Bulletin annuel de l'association

DIFFUSION GRATUITE sur simple demande auprès de l'APRAT

Adresse:

L'Aventino, 1 avenue Massenet 63400 Chamalières – France

Tel. 04.73.36.76.75 / Fax. 04.73.37.90.80 aprat-aventino@wanadoo.fr

Cette brochure est diffusée gratuitement par l'association Pour la Recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie sur simple demande à l'adresse suivante :

APRAT

L'Aventino – 1 avenue J. Massenet 63400 Chamalières (France) Tél. 04.73.36.76.75- Fax. 04.73.37.90.80 aprat-aventino@wanadoo.fr