

# 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 9 novembre 2013**

# SOMMAIRE

■ AVANT-PROPOS,	
par René Cassou de Saint-Mathurin-----	3
■ INTRODUCTION,	
Par les responsables de publication, Mireille Gervasoni, Lucette Tardieu et Christine Lamoine -----	4
■ PROGRAMME DE LA JOURNÉE DES FAMILLES DU 9 NOVEMBRE 2013-----	5
■ 1 <sup>E</sup> SESSION-INFORMATION SUR LES RECHERCHES	
○-I - Présentation du colloque « AT and Radiation » des 7/8 novembre 2013 -----	6
- Programme -----	8
- compte rendu par Nancy Uhrhammer -----	9
○-II - Exposé de Richard Gatti (UCLA, school of Medicine, Los Angeles) sur les recherches thérapeutiques en cours sur l'AT. Compte rendu par Nancy Uhrhammer -----	12
○-III - Retour sur les résultats d'essais cliniques thérapeutiques en Italie menés par Luciana Chessa (Université La Sapienza, Rome) avec la société Erydel -----	13
■ 2 <sup>E</sup> SESSION-SOUTIEN AU QUOTIDIEN : CHIEN D'ASSISTANCE, SPORT ADAPTÉ, RÉÉDUCATION	
○-I - Démonstration de l'aide apporté par un chien d'assistance par Isabelle Feildel (éducatrice au centre Handichien d'Alençon), Loris Zanier et Fost -----	16
○-II - Présentation des nombreux sports adaptés accessible aux personnes AT par Cécile Arcis (centre de rééducation de Turriers) et Laurent Poursoubire -----	18
○-III - Dialogue avec les familles sur la rééducation avec Corinne Joly, (kinésithérapeute, Clermont-Ferrand) -----	21
○-IV - Présentation de matériel utile pour la vie quotidienne des personnes AT avec Joachim Ferreira (Association des Malades et Handicapés, Aubière) -----	21
■ DONS EXCEPTIONNELS	
○- Association « le Sourire d'Elodie » de Morlaix Remise d'un chèque de 9 000 euros-----	23
○- Association « Trottonons avec Angelina » de Cras-sur-Reyssouze Remise d'un chèque de 1 500 euros-----	24
■ AUTRES PUBLICATIONS -----	25
■ LIENS AVEC ASSOCIATIONS AT AMIES -----	26
■ BLOC NOTES -----	27

## **AVANT-PROPOS**

Une nouvelle fois, grâce à l'APRAT et à l'énergie de Mireille Gervasoni, Clermont-Ferrand a réuni des chercheurs venus du monde entier et travaillant dans des champs de recherche très différents (de la génétique fondamentale à la recherche clinique, de la radiobiologie à l'épidémiologie) pour deux jours d'échanges particulièrement denses autour du thème « AT et radiations ».

La compréhension des mécanismes génétiques de l'AT a fait des progrès considérables depuis la découverte du gène, et le rôle central d'ATM dans la cellule et dans les mécanismes de certains cancers a largement bénéficié à la recherche sur l'AT. La meilleure compréhension des mécanismes de la maladie et de ses variantes bénéficie indirectement aux patients, même si comme l'indiquait le Pr Gatti, le chemin vers de possibles traitements reste encore très long et sans qu'on puisse envisager d'avancées significatives avant de nombreuses années, même si des pistes encourageantes se dessinent.

Cependant, il est une caractéristique des patients AT connue depuis longtemps, la radiosensibilité, qui pose à la fois des questions, dans le domaine de la recherche fondamentale, sur les mécanismes des dommages causés par les radiations ionisantes dans les cellules (et sur les mécanismes de réparation cellulaire), et dans le domaine des applications cliniques, puisque que les radiations ionisantes sont à la fois un traitement irremplaçable des cancers et un outil diagnostique extrêmement précieux, avec comme le signalait le Pr Bourguignon, une exposition aux radiations liée à l'imagerie qui a augmenté de manière très importante au cours des dernières années.

Comment respecter la règle qui s'impose à tout médecin « Primum non nocere », « d'abord ne pas nuire », tout en continuant à pouvoir faire les examens et pratiquer les traitements indispensables aux patients (A-T ou hétérozygotes), voilà ce qui a été le fil rouge des échanges extrêmement riches qui ont eu lieu tout au long de ces deux journées, et qui ont parcouru de vastes champs de recherche : modélisation des effets des radiations ionisantes sur la cellule, rôle de la protéine ATM et de ses partenaires, variantes dans son expression, applications des radiations ionisantes au diagnostic (pneumopathies, dépistage du cancer du sein), radiothérapie.

Au cours de ces journées est apparue clairement la nécessité de prendre en compte la radio sensibilité particulière des patients A-T, et à un moindre degré, celle de leurs apparentés hétérozygotes, sans se priver des bénéfices des radiations ionisantes pour le diagnostic et le traitement. Ces journées contribuent à enrichir les informations mises à la disposition des praticiens pour qu'ils puissent être avertis des risques potentiels liés à l'utilisation des radiations chez les patients A-T et leurs apparentés et qu'ils puissent faire, en toute connaissance, les meilleurs choix possibles pour leurs patients.

Remercions ici tous les chercheurs, les membres des associations et les familles françaises et étrangères qui ont contribué au succès et à l'ambiance chaleureuse et détendue de ces échanges, avec une mention particulière pour les Clermontois (membres et amis de l'APRAT, municipalité de Clermont-Ferrand) pour leur accueil et tous les bons souvenirs que nous garderons de ces journées.

*René Cassou*

## INTRODUCTION

L'APRAT organisait le samedi 9 novembre 2013 une nouvelle Journée des familles. Elle faisait suite au colloque international « AT and Radiation » qui s'est tenu au même endroit, les 7 et 8 novembre, et qui était organisé conjointement par l'APRAT et Nicolas Foray, radiobiologiste et chercheur dans le groupe de radiobiologie de l'UMR 1052 de l'INSERM du centre de recherche en cancérologie de Lyon. D'éminents spécialistes (médecins, biologistes, radiobiologistes..) étaient venus de Lyon, Bordeaux, Paris... mais aussi de Grande-Bretagne ou des Etats-Unis pour faire le point sur les radiations, la radiosensibilité, les précautions à prendre par les personnes touchées par l'AT et les recommandations à suivre.

Un hommage particulier a été rendu au début du colloque scientifique et de la journée des familles par la Présidente de l'APRAT à une famille adhérente d'Alger : Mme Taourit et ses filles dont une des deux est une enfant AT. En effet, grâce à cette famille, un don exceptionnel de 25 000 euros nous a été remis fin 2012 par le comité d'entreprise de la société Adia ce qui a permis partiellement le financement de ces journées. Nous avons dédié ces travaux à la mémoire de Mohammed Taourit aujourd'hui décédé qui, avec son épouse et sa fille, participa à la Journée des familles APRAT de 2009.

Nos remerciements vont également à des sponsors qui ont collaboré à la bonne réalisation de cet événement : le comité du Puy-de-Dôme de la Ligue contre le cancer, la ville de Clermont-Ferrand, la Société de transports en commun de l'agglomération clermontoise (T2C) et les pianos Gardelle. Nous avons une reconnaissance toute particulière envers William Davis, Directeur général de l'AT-Society, qui nous a apporté tout son concours.

De nombreuses familles, la plupart accompagnées de leurs enfants, ont participé à la journée des familles du 9 novembre et la majorité d'entre-elles sont arrivées dans l'après-midi et la soirée du vendredi ce qui leur a permis de rencontrer les participants au colloque scientifique « AT and Radiation » qui a pris fin vendredi soir. Nous avons pu compter sur la présence de rééducateurs travaillant dans un centre de rééducation qui ont trouvé très intéressantes les différentes interventions.

De nombreux représentants d'associations AT amies de France et de l'étranger étaient présents : la famille Daniellou de Morlaix pour « le Sourire d'Elodie », la famille Géraldes de Cras-sur-Reyssouze dans l'Ain pour « Trottinons avec Angelina », William Davis, Directeur Général de l'AT Society (Grande-Bretagne), Mimma et Rossano Tugnolo, fondateurs de « Gli Amici di Valentina » (Italie) accompagnés d'une famille de Cattolica. La Section Ataxia-Teleangiectasia de l'association allemande DHAG était représentée par Hermann Stimm accompagné de sa fille Dagmar qui depuis nous a quittés. Son décès survenu en décembre nous a profondément bouleversés car depuis 1997, Dagmar et son père ont participé à la plupart des manifestations organisées par l'APRAT en France et au Luxembourg.

Durant ces journées, nous avons pu compter sur la collaboration de plusieurs jeunes étudiants (Marie, Julia, Aurélien, Clément, François, Kevin et Gabin), amis de David Gervasoni. Les participants au workshop scientifique puis les familles ont trouvé auprès d'eux une aide pour tout problème ; les parents de la journée des familles ont particulièrement apprécié que leurs enfants soient pris en charge, occupés et divertis et qu'en conséquence, ils aient pu suivre sans aucun souci le déroulement des travaux et débats. Nous les remercions pour leur disponibilité et toute l'aide précieuse qu'ils ont apportée.

Nos remerciements vont aussi à Nancy Uhrhammer, Jacques-Olivier Bay et Julie Billon qui ont officié comme traducteurs et ont permis aux familles d'échanger plus facilement avec Richard Gatti (université de Los Angeles) et Malcom Taylor (université de Birmingham) présents lors de cette journée des familles.

René Cassou s'est une nouvelle fois beaucoup investi dans le rôle qui lui était confié de modérateur et d'animateur de cette rencontre qui s'est déroulée dans une ambiance studieuse avec des échanges intenses, mais aussi très chaleureuse et conviviale comme en témoignent les nombreux messages de sympathie adressés par les familles depuis leur départ. De plus, comme il y a deux ans, nous avons pu bénéficier d'une météo plus que clémente pour la saison.

Les responsables de publication :

*Mireille Gervasoni, Lucette Tardieu et Christine Lamoine*

## PROGRAMME



### Journée des Familles AT de l'APRAT 9 novembre 2013 à l'Hôtel Novotel de Clermont-Ferrand

9 h 00 : ACCUEIL DES FAMILLES ET PRÉSENTATION DU PROGRAMME

**René Cassou** (*pédopsychiatre à la Rochelle et parent AT*), modérateur de cette journée

9 h 15 – 12 h 30 : SYNTHÈSE DES TRAVAUX DU WORKSHOP DES 7 ET 8 NOVEMBRE 2013  
« AT AND RADIATION ». RECHERCHES. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES.

**Jacques-Olivier Bay** (*CHU Clermont-Ferrand*), **Nicolas Foray** (*INSERM, UMR 1052, Lyon*) et **Nancy Uhrhammer** (*Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand*) : compte rendu des résultats scientifiques du workshop des 7/8 novembre et recommandations à propos des radiations.

*Pause-café*

**Richard Gatti** (*MD, UCLA School of Medicine, Los Angeles*), présentation de ses travaux en cours pour des recherches thérapeutiques sur l'AT.

**Luciana Chessa** (*Université La Sapienza, Rome*), exposé du résultat d'essais cliniques thérapeutiques en Italie.

avec la participation de **Malcom Taylor** (*School of Cancer Sciences, University of Birmingham*) organisateur du dernier colloque international sur l'AT qui s'est tenu les 28/31 juillet 2013 à Birmingham.

12 h 30 : *Déjeuner sur place*

14 h 30 : SOUTIEN AU QUOTIDIEN. INTÉGRATION, ACTIVITÉS SPORTIVES, RÉÉDUCATION...  
QUESTIONS DIVERSES SUR LA KINÉSITHÉRAPIE, L'ERGOTHÉRAPIE...

**Isabelle Feildel**, *éducatrice de chiens d'assistance pour handicapés du Centre Handichien d'Alençon* : démonstration avec le chien, Fost, de Loris (adolescent AT de 14 ans) des services au quotidien remplis par ce précieux auxiliaire.

**Cécile Arcis**, *spécialiste de l'intégration par le sport auprès de l'établissement de rééducation de Turriers dans les Hautes-Alpes* : présentation du sport adapté auquel un jeune ou un adulte AT peut prétendre.

**Laurent Poursoubire** (*adulte AT*) : aperçu de toutes les activités sportives qu'il pratique avec passion, depuis quelques années et témoignage du bienfait qu'elles lui apportent.

**Corinne Joly**, *kinésithérapeute d'un jeune homme A-T, à Clermont-Ferrand* : partage de son expérience et échange avec les personnes présentes sur les questions relatives à la rééducation.

*Pause-thé, café...*

**Joachim Ferreira**, *responsable de la section matériel de l'Association des Malades Handicapés d'Aubière (AMH)* : présentation et exposition sur place du matériel utile (pris en charge par la Sécurité sociale) pour la vie quotidienne des personnes A-T.

# 1<sup>e</sup> SESSION DE LA JOURNÉE DES FAMILLES : MATINÉE DU 9 NOVEMBRE 2013

## INFORMATIONS SUR LES RECHERCHES

**I.** Nous sommes extrêmement reconnaissants envers Nancy Uhrhammer, Nicolas Foray et Jacques-Olivier Bay, pour leur résumé du colloque « AT and Radiation » des 7 et 8 novembre 2013 et les premières conclusions qui pouvaient en être tirées. Chacun d'eux a su trouver les mots pour exposer aux familles la complexité de la maladie et faire ainsi mieux comprendre les difficultés que rencontrent les chercheurs.

Les familles ont pu poser des questions au sujet de la radiosensibilité, thématique centrale du colloque mais aussi sur les travaux de recherche menés actuellement dans le monde sur l'A-T ou sur le gène ATM. La présence pour cette journée de Richard Gatti (Université de Los Angeles) et de Malcom Taylor (Université de Birmingham), a permis aux familles de dialoguer avec d'éminents spécialistes internationaux de l'AT.

### WORKSHOP INTERNATIONAL « AT AND RADIATION »

Clermont-Ferrand, les 7 et 8 novembre 2014

#### PRÉSENTATION

*Ataxia telangiectasia (AT) is a syndrome associated with the highest degree of radiosensitivity in humans. As it also confers a high risk of lymphoma, a number of homozygous AT patients treated with radiotherapy in the 70s demonstrated striking adverse effects, leading to death. While AT is a very rare disease (1/100000), a number of other syndromes that are more common show both radiosensitivity and an elevated risk of cancer. This raises important questions about the impact of individual factors in anti-cancer treatments. In parallel, heterozygous ATM carriers, who represent a small but significant percentage of the general population and have an increased cancer risk, also raise questions about the impact of individual factors in radiodiagnosis and in the biological response to low-dose radiation. There is currently emerging evidence that radiosensitive and cancer-prone individuals in general, and AT patients in particular, should logically receive lower doses of ionising radiation and be offered alternative non-ionising tests.*

*For the last two years, the French National Nuclear Safety Authority has encouraged studies about individual radiosensitivity. How to better evaluate the risks of radiosensitive tissue reaction and of radiation-induced cancer? How to limit exposure to radiation whilst ensuring the same level of anti-tumour efficiency and quality of tumour diagnosis? Is it necessary to refine the existing recommendations? This will be one of the major questions raised during this workshop. The first day will be devoted to new advances in the molecular and cellular roles of the ATM protein. On the second day, clinicians (paediatricians, oncologists, radiologists, radio-therapists) and officials from institutions will discuss these translational features.*

L'Ataxie télangiectasie (AT) est un syndrome associé à une plus grande radiosensibilité chez l'homme. On lui attribue un risque élevé de lymphome et un certain nombre de patients homozygotes AT ont, en effet, été victimes des effets néfastes de la radiothérapie dans les années 70. Un certain nombre d'autres syndromes ont en commun avec l'AT qui est une maladie très rare (1/100000) une radiosensibilité plus importante et un risque élevé de cancer. Cela soulève des questions importantes au sujet de l'impact des facteurs individuels dans les traitements anti-cancéreux. En parallèle, les porteurs ATM hétérozygotes, qui représentent un pourcentage faible mais significatif de la population générale et qui ont un risque accru de cancer, soulèvent également des questions quant à l'impact des facteurs individuels dans le radiodiagnostic et dans la réponse biologique aux rayonnements à faible dose. Il est prouvé actuellement que les personnes radiosensibles et prédisposées au cancer en général et les patients hétérozygotes AT en particulier devraient logiquement recevoir lors d'un traitement des doses plus faibles de rayonnements ionisants et même bénéficier de traitements non-ionisants.

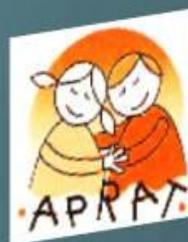
Au cours de ces deux dernières années, l'Autorité de sûreté nucléaire nationale française a encouragé les études sur la radiosensibilité individuelle. Comment mieux évaluer les risques de réaction des tissus radiosensibles et de cancer radio-induit ? Comment limiter l'exposition aux rayonnements, tout en assurant le même niveau d'efficacité et de qualité du diagnostic de la tumeur anti-tumorale ? Est-il nécessaire d'affiner les recommandations existantes ? Ce sera l'une des principales questions soulevées au cours de cet atelier. La première journée sera consacrée à de nouvelles avancées dans les rôles moléculaires et cellulaires de la protéine ATM. Le deuxième jour, les cliniciens (pédiatres, oncologues, des radiologues, radiothérapeutes) et les responsables des institutions examineront ces fonctions de translation.

# WORKSHOP INTERNATIONAL AT and Radiation

## CLERMONT-FERRAND, les 7-8 NOVEMBRE 2013

### ORGANISÉ PAR L'APRAT

Association Pour la Recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie  
1 avenue Jules Massenet  
63400 CHAMALIÈRES



### et le groupe de radiobiologie UMR1052 INSERM

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon  
Groupe de radiobiologie – bât. Cheney A – 1<sup>er</sup> étage  
28 rue Laennec, 69008 LYON



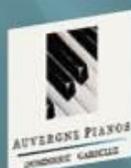
Programme disponible sur :

[www.aprat.fr](http://www.aprat.fr)

Contacts :

[aprat-aventino@wanadoo.fr](mailto:aprat-aventino@wanadoo.fr)

04.73.36.76.75



# PROGRAMME du workshop “AT and Radiation”

7<sup>th</sup> November 2013

15:00 Welcome - Introduction

*(M Gervasoni; R Cassou de Saint-Mathurin; N Foray)*

## SESSION 1 : AT and human radiosensitivity

*Chair: N. Foray (Inserm, Lyon, France)*

15:10 History of AT and ATM

*R Gatti (UCLA, USA)*

## SESSION 2 : Molecular aspects of ATM

*Chair: J-O Bay (CHU Clermont, France)*

15:50 The radiation-induced nucleo-shuttling of ATM: towards a classification of radiosensitivity ?

*N Foray and L. Bodgi (Inserm, Lyon, France)*

16:30 Break

17:00 ATM expression and abnormal localization

*G Rieunier (Institut Curie, Paris, France)*

17:40 Interaction between INT6/EIF3E and ATM : impact on breast cancer

*P Jalinot (ENS, Lyon, France)*

18:20 Discussion

18:40 End of session

19:30 Reception at theTown Hall

8<sup>th</sup> November 2013

## SESSION 3 : Epidemiological and genetic aspects of ATM

*Chair : L Izatt (NHS, London, UK)*

9:00 Genetic aspects of ATM and its partners

*N Uhrhammer, (CJP, Clermont, France)*

## SESSION 4 : Clinical management

*Chair : RA Gatti (UCLA, USA)*

9:40 Overview of the diversity of clinical AT features and some cases of adverse effects

*AMR Taylor (Birmingham, UK)*

10:20 Treatment recommendations for immune deficiency

*A Exley (NHS, Cambridge, UK)*

11:00 Break

## SESSION 5 : Clinical aspects of AT – High doses

*Chair : AMR Taylor (Birmingham, UK)*

11:20 Elements of radiopathology

*M Benderitter (IRSN, Fontenay, France)*

12:00 Adipocyte-derived stem cells in treatment of cutaneous radiation syndrome

*F Forcheron (French Army Health Services, Lyon, France)*

12:20 Lunch

## SESSION 6 : Clinical aspects of AT – Low doses

*Chair : Michel Bourguignon (ASN, France)*

14:00 ATM and the hypersensitivity to low-dose phenomenon

*MC Joiner (USA)*

14:40 Breast Cancer Screening in England

*L Izatt (UK)*

15:20 Mammography and high-risk patients

*C Colin (HCL, Lyon)*

16:00 Break

## SESSION 7 : Consensual radioprotection for AT ?

*Chair : MC Joiner (USA)*

16:30 Taking into account individual radiosensitivity ? The scheme for a future approach

*M Bourguignon (ASN, France and CIPR)*

17:10 Discussion

17:30 End of session

## COMPTE RENDU du colloque « A-T and Radiation » des 7 et 8 novembre 2013

Par Nancy UHRHAMMER

Après les mots de bienvenue de **Mireille Gervasoni** et de **René Cassou**, le professeur **Richard Gatti** nous a présenté l'histoire des connaissances cliniques de la maladie, la recherche du gène responsable, et les avancées récentes. Il propose un regroupement des syndromes similaires nommé « XCIND », ce qui peut aider à classer et comprendre de nouvelles maladies très rares et parfois surprenantes.

**Nicolas Foray** et l'un des chercheurs de son laboratoire, **Larry Bodgi**, ont ensuite expliqué comment le comportement de la protéine ATM dans les cellules irradiées pouvait être utilisé comme indicateur pour la sensibilité aux radiations ionisantes. Ils ont développé alors un modèle mathématique qui explique toutes les réponses possibles de radiosensibilité – de la résistance à la sensibilité extrême.

**Pierre Jalinot** a continué sur le sujet des partenaires cellulaires de la protéine ATM, en décrivant un nouveau partenaire, INT6. Cette protéine semble importante dans la bonne localisation d'ATM et lui permet de fonctionner normalement.

**Guillaume Rieunier** parlait de certains variants du gène ATM associés à une présentation de la maladie atypique. Les tests des variants au laboratoire montrent certes une déficience dans la réparation de l'ADN (comme les mutations 'classiques'), mais aussi une meilleure gestion du stress oxydatif ailleurs dans les cellules. Il est possible que la réparation des cassures de l'ADN ne soit pas la seule fonction de cette protéine.

La présentation de **Malcom Taylor** allait dans le même sens, avec l'exposé sur deux homozygotes ATM avec peu ou pas de symptômes. Il semble que certaines mutations qui produisent, soit une petite quantité de protéine normale, soit une protéine anormale mais semi-fonctionnelle, soient associées à une évolution plus lente de la maladie, voire l'absence de symptômes évidents.

**Andrew Exley** a présenté des avancées dans l'imagerie médicale qui peuvent être utilisées à la place des techniques radiologiques actuelles pour le diagnostic des maladies pulmonaires. Les infections pulmonaires sont fréquentes et potentiellement très graves chez les patients A-T, et il faut absolument les diagnostiquer. Il nous a rappelé que, même si les patients A-T sont sensibles aux rayons ionisants, les doses diagnostiques sont faibles et bien tolérées, et le bénéfice d'un diagnostic précoce et précis est très positif.

**Fabien Forcheron** nous a parlé ensuite de quelques éléments de radio-pathologie pour la santé publique, dans le cadre des accidents nucléaires, actes terroristes, etc. Il semble qu'une stimulation des cellules souches ou une greffe peut aider des personnes ayant subi une forte dose accidentelle.

**Michael Joiner** a démontré que la façon de délivrer une dose d'irradiation ionisante (telle qu'une dose de radiothérapie) peut être plus ou moins toxique selon le débit de la dose. En effet, les doses entre 0.1 et 0.5 Gy (moins qu'une radiothérapie classique, mais toujours bien au-delà d'une dose diagnostique) semblent ne pas provoquer une réaction de la part de la protéine ATM, et sont donc plus toxiques. D'une certaine façon, dans cette gamme de dosage « sous le radar », tout le monde réagit comme des patients A-T.

Le cancer du sein est un souci majeur des femmes porteuses d'une mutation ATM, et les porteuses de mutation sont fréquentes parmi la population. **Louise Izatt** nous a présenté une étude réalisée en Grande-Bretagne sur les risques et bénéfices des programmes de dépistage de cancer du sein chez les porteuses de mutation, et **Catherine Colin** a fait de même pour la population française. Les bénéfices incluent une diminution de mortalité de ce cancer, une moindre incidence de cancer avancé, et un effet psychologique positif. Le côté négatif inclut la possibilité que l'irradiation liée aux mammographies provoque une tumeur future, les faux-positifs, et soit donc une charge pour le système de santé. La recommandation pour les porteuses de mutation ATM de se faire dépister régulièrement de 40 à 50 ans, en faisant une seule image et non deux, est en discussion. Remplacer la mammographie par l'IRM est une autre possibilité, mais cette autre technique, non-radiologique, propose beaucoup plus de faux-positifs (signalant un problème lorsqu'il n'en a pas).

**Nancy Uhrhammer** a présenté la recherche sur les gènes en cause dans le risque héréditaire de cancer du sein. Ce risque, très fréquent dans la population, est partiellement expliqué par le gène ATM, notamment lorsqu'une personne porte un allèle muté et un allèle normal du gène. ATM n'est pas simplement un gène impliqué exclusivement dans une maladie rare mais est aussi au cœur d'un réseau de gènes qui sont tous impliqués dans le risque héréditaire de cancer.

En conclusion, **Michel Bourguignon** a présenté son point de vue de commissaire de l'Autorité de Sûreté Nucléaire, en rappelant qu'en général, les personnes sont exposées aux rayons ionisants non par les sources naturelles, les centrales, les accidents, ou les rayons cosmiques, mais dans un contexte de diagnostic médical, et que ces diagnostics se multiplient. Il est conscient que 10 à 15 % de la population est particulièrement sensible aux effets de l'irradiation, mais que les recommandations sont les mêmes pour tous. Il propose une étude nationale pour évaluer les différences d'exposition, de réponse, et de risque, et d'adapter les recommandations selon les caractéristiques réelles des personnes.

NB : d'intenses discussions parfois passionnées ont permis des échanges de vue fructueux entre ces scientifiques de haut niveau.

Une fiche de recommandations sur l'AT et les radiations est actuellement en cours d'élaboration par Michel Bourguignon de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) et Nicolas Foray du groupe de radiobiologie, UMR 10052 INSERM du centre de recherche en cancérologie de Lyon. Elle sera à la disposition des familles sur le site web de l'APRAT.

Le jeudi soir, l'ensemble des participants a été reçu par la municipalité de Clermont-Ferrand pour un buffet dînatoire dans les salons de l'hôtel de ville. Durant ces heures détendues et agréables, les échanges informels n'ont pas cessé.

## Réception à l'hôtel de ville de Clermont-Ferrand pour les participants au colloque « AT and Radiation »



Mireille Gervasoni, Présidente de l'APRAT, avec Nicolas Foray du groupe de radiobiologie au Centre de Recherche en cancérologie de Lyon et Michel Bourguignon de l'Autorité de Sûreté Nucléaire accueillis par Manuela Ferreira de Sousa, adjointe au maire de Clermont-Fd



Richard Gatti (UCLA) avec René Cassou et Guillaume Rieunier (Institut Curie, Paris)



William Davis de l'AT Society et Larry Bodgi (groupe de radiobiologie au centre de recherche en cancérologie de Lyon)

**II.** Malcom Taylor, organisateur du 15<sup>e</sup> colloque international sur l'AT, les 28/31 juillet 2013 à Birmingham et Richard Gatti qui ont participé à cette journée des familles du 9 novembre ont volontiers exposé leurs travaux de recherche menés actuellement sur l'AT.

Richard Gatti a su montrer dans son intervention la complexité de la maladie mais, surtout, nous a permis de constater que la recherche s'oriente de plus en plus, avec plus de possibilités de résultats, vers des thérapies.

## **COMPTE RENDU de l'exposé de Richard GATTI,**

**Par Nancy UHRHAMMER**

### 1) HISTORIQUE

Dans une première partie, Richard Gatti a fait brièvement l'historique des connaissances sur la maladie. Il est revenu sur la première description par Syllaba et Henner en 1926 et les travaux de Boder et Sedgwick qui, en 1958, ont donné un nouveau nom au syndrome de Louis-Bar : l'Ataxie-Télangiectasie. Ensuite, il a expliqué les efforts menés par différents laboratoires et notamment le sien à l'UCLA pour localiser le gène responsable. Le gène ATM a été isolé finalement par l'équipe de Shiloh, en 1995, ce qui a permis l'identification des mutations responsables dans les familles atteintes. Ces mutations sont très diverses et se retrouvent dans n'importe quelle région de ce très grand gène, ce qui ne simplifie pas leur recherche chez de nouvelles familles.

### 2) L'AT ASSOCIÉE A D'AUTRES MALADIES RARES

Dans la deuxième partie de sa présentation, Richard Gatti a expliqué comment la maladie A-T était regroupée actuellement avec d'autres maladies rares ayant certaines caractéristiques en commun. Le syndrome proposé, « XCIND », associe une dizaine de maladies, toutes avec une sensibilité aux rayons X, prédisposition au cancer, immunodéficiences, anomalies neurologiques, et cassures double-brins de l'ADN. Les gènes en cause de ces maladies sont tous impliqués dans la réparation de l'ADN. Les différentes maladies du syndrome XCIND, pourtant, ont toutes leurs symptômes spécifiques. Leur regroupement permet une appréciation plus profonde des causes de diverses manifestations des maladies et des fonctions biologiques des gènes. De plus, une fois qu'un réseau de fonctions biologiques est identifié, un nouveau gène membre de ce réseau est plus facilement associé à une maladie jusque-là sans cause génétique connue.

### 3) OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Finalement, Richard Gatti nous a parlé de la possibilité de thérapie personnalisée pour l'A-T mais il a insisté sur les difficultés à mettre une telle thérapie en œuvre. En effet, certaines mutations peuvent être « corrigées » lors d'une étape particulière dans la production cellulaire de la protéine ATM. Si ces molécules donnent beaucoup d'espoir pour arrêter la progression de la maladie, deux difficultés majeures sont présentes :

- les mutations du gène ATM sont très diverses, et chaque mutation susceptible à ce type de correction exige une molécule parfaitement adaptée (1 mutation = 1 médicament à développer)
- le développement d'un médicament est un processus très long (plusieurs années), compliqué (des milliers de molécules à tester non seulement pour mesurer leur efficacité mais aussi et surtout pour garantir l'absence de toxicité), et coûteux (des millions de dollars ou d'euros). Il y a donc peu d'intérêt de la part de l'industrie pharmaceutique.

Le développement de ces médicaments et une vraie thérapie pour les personnes atteintes d'A-T est actuellement l'objectif principal de Richard Gatti, aussi bien dans les essais en laboratoire, que dans la recherche des financements nécessaires pour mener à bien ses travaux. Une affaire à suivre...

**III.** Luciana Chessa est revenue quant à elle sur les essais cliniques réalisés en Italie auprès d'une vingtaine de jeunes AT pour réduire un des effets délétères de l'A-T : l'ataxie (*traitement avec dexaméthasone par infusion dans les globules rouges avec le système Erydex mis au point par la société Erydel*). Elle était venue, le 12 novembre 2011 à Clermont-Ferrand, à la journée des familles APRAT pour parler de ces essais et en avait présenté les premiers résultats devant les familles italiennes le 25 février 2012 à Rome lors de la rencontre organisée par l'association *Gli Amici di Valentina* (v. le compte rendu de la journée des familles et celui de l'exposé de Luciana Chessa à Rome dans les *Analectes* 25). Le 9 novembre 2013, Luciana Chessa nous a expliqué qu'à partir de 2014, cette étude sera poursuivie à une plus grande échelle par la société Erydel.

*Ci-dessous, traduction de l'article publié sur le site de l'AT Society le 15 mai 2013)*

*(avec l'aimable autorisation de l'AT Society,*



Bonnes nouvelles des Etats-Unis. La société EryDel a reçu l'autorisation de la *US Food and Drug Administration* (FDA) de procéder à des tests pour délivrer la dexaméthasone en utilisant son système Erydex innovant

L'autorisation de la FDA se traduira par la nécessité, pour des questions de sécurité, d'effectuer dans un premier temps une petite phase 1 d'essais, avant de passer à une plus grande étude, ce qui sera essentiel pour déterminer l'efficacité du médicament. Cette étude aura lieu dans plusieurs pays et est susceptible d'inclure des patients au Royaume-Uni et d'autres pays européens

*{sous réserve des autorisations des différentes autorités nationales de santé}.*

Le système consiste à insérer avec le système EryDex la dexaméthasone dans les globules rouges du patient. Le médicament est ensuite libéré lentement une fois qu'il est de retour dans le corps. Cette technique met à profit la capacité des cortico-stéroïdes tels que la dexaméthasone et la betamethasone pour réduire les symptômes neurologiques de l' AT, mais sans les effets secondaires désagréables qui résultent normalement de l'utilisation régulière de médicaments à base de stéroïdes.

C'est la première fois que la FDA donne son approbation à une technique où les médicaments sont livrés en utilisant les propres globules rouges du patient. Giovanni Mambrini, directeur de la composante qui s'occupe des dispositifs médicaux de la société EryDel, a déclaré : «*Nous sommes enthousiasmés par le potentiel d'EryDex. L'approbation de la FDA IND est une validation importante de notre technologie*». Pour William Davis, Directeur général de l'AT Society : «*Ce sont des nouvelles très positives pour les personnes vivant avec l'AT. Plusieurs études à petite échelle de l'utilisation de stéroïdes ont montré un certain effet positif sur les symptômes neurologiques, mais il n'y a pas eu d'étude à grande échelle. En supposant que les études de phase 1 se passent bien, et il n'y a aucune raison de penser le contraire, nous pourrions envisager un essai clinique multi-centres d'ici un an à dix-huit mois. Il y a tellement peu d'essais cliniques pour l'AT que ce projet serait extrêmement bienvenu* ».

Pour plus d'informations , vous pouvez visiter le site internet d'Erydel

NB : A la suite de diverses sollicitations de familles de l'APRAT intéressées par les résultats obtenus par le traitement par infusion mis au point par Erydel, Mireille Gervasoni a rencontré, le 7 avril 2014 à Rome, l'administrateur délégué d'Erydel pour un rendez-vous d'informations. L'APRAT suit avec attention la mise en place dans divers pays des nouveaux essais thérapeutiques qui débiteront bientôt et ne manquera pas d'en informer les familles.

### **Phase II results in Ataxia Telangiectasia published in Orphanet Journal of Rare Diseases**

Urbino, Italy – February 20, 2014 - EryDel SpA ([www.erydel.com](http://www.erydel.com)), a Drug Delivery Company specialized in the development of drugs and diagnostics delivered through autologous red blood cells, today announced the publication in Orphanet Journal of Rare Disease (Chessa et al. 2014) of the results of a Phase II six-month study in Ataxia Telangiectasia patients showing that treatment with EryDex led to a significant improvement in neurological symptoms without association with the typical steroid side effects.

An improvement in the primary end-point, as measured by the ICARS scale (reduction of the score) was detected in the intention-to-treat (ITT) population ( $n = 22$ ;  $p = 0.02$ ) as well as in patients completing the study (per protocol PP) ( $n = 18$ ;  $p = 0.01$ ), with a mean reduction of 4 points (ITT) or 5.2 points (PP). When compared to baseline, a significant improvement was also observed in VABS ( $p < 0.0001$ , ITT, RMANOVA), with statistically significant increases at 3 and 6 months ( $p < 0.0001$ ). EryDex was well tolerated; the most frequent side effects were common AT pathologies.

The complete electronic version of this article can be found at <http://www.oryrd.com/content/9/1/5>.

#### **About Ataxia Telangiectasia**

*Ataxia Telangiectasia (AT) is a rare autosomal recessive disorder with onset in the first years of life. AT is characterized by progressive cerebellar ataxia and oculomotor apraxia, oculocutaneous telangiectasias (90% of patients), recurrent sinopulmonary infections (70%), predisposition to cancer, increased alpha-fetoprotein levels (95%), and reduced or absent IgA levels (70%) and ATM protein (98%) (data from the Italian Registry for AT). The causative defective gene, ATM, cloned in 1995, encodes a PIK3 protein shown to play a pivotal role in the response to DNA damage and in the cell cycle control. As a consequence of the DNA repair deficiency, infections are the most common cause of death, and cancer the second most common. Most patients with AT die in the second decade of life, although some individuals survive longer. Neurological degeneration is the major contributor to the severe outcome of the disease. No established therapy is currently available; treatments are symptomatic and supportive only.*

#### **About EryDel**

*EryDel SpA is a Drug Delivery Company specialized in the development of drugs and diagnostics delivered through red blood cells (RBCs) by using a proprietary medical device technology. The most advanced product, EryDex (Dexamethasone Sodium Phosphate delivered through autologous RBCs), has potential for the treatment of Ataxia Telangiectasia, a rare autosomal recessive disorder for which no established therapy is currently available. EryDel has recently completed a €15m series B financing led by Genextra SpA. The proceeds will be used to progress the planned development, discussed with regulatory agencies, of EryDex in the treatment of neurological symptoms of Ataxia Telangiectasia.*

*EryDel is planning a single, comprehensive, confirmatory, placebo-controlled trial that will determine the efficacy and safety of EryDex in AT. A recently completed pilot Phase II trial demonstrated statistically significant efficacy of EryDex on both the primary and secondary efficacy measures. EryDel has obtained Orphan Drug designation for EryDex in the treatment of AT both from the FDA and the EMA.*

Ci-dessus, annonce de la publication dans le journal d'Orphanet, en date du 20 février 2014 des résultats de l'étude de phase 2 menée durant six mois auprès de patients souffrant d'ataxie télangiectasie qui montrent que le traitement par Erydex conduit à une amélioration significative des symptômes neurologiques sans les effets secondaires typiques associés généralement avec l'utilisation des stéroïdes (*avec l'aimable autorisation de la société Erydel*).

## Discussion entre les familles et les participants au colloque « AT and Radiation » restés pour la journée des familles du 9 novembre 2013



Isabelle Feidel (Centre Handi chiens d'Alençon) et Luciana Chessa (Université de Rome)



Nicolas Foray, (groupe de radiobiologie, Lyon)



William Davis (AT Society) et Cécile Arcis (Centre de rééducation fonctionnel de Turriers)



Larry Bodgi et Mélanie Ferlazzo (groupe de radiobiologie, Lyon)

## 2<sup>EME</sup> SESSION DE LA JOURNÉE DES FAMILLES APRÈS-MIDI DU 9 NOVEMBRE 2013

### VIVRE AU QUOTIDIEN AVEC L'AT ET LE HANDICAP

Les thèmes abordés l'après-midi concernaient le quotidien vécu par les personnes AT et leurs familles, l'assistance technique ou animale, les activités de sport adapté et la rééducation.

I. C'est avec beaucoup de fierté que Loris Zanier nous a fait une démonstration ludique de toute l'aide que son compagnon Fost lui apporte au quotidien. Avec Isabelle Feidel, éducatrice de chiens d'assistance au centre Handichien d'Alençon, il nous a montré différents exercices illustrant tout ce dont Fost était capable (ouvrir une porte, porter des objets...). A cette aide précieuse, il faut ajouter toute l'affection et la complicité qui se sont nouées entre Fost et Loris depuis plus d'un an. Fost accompagne Loris au lycée mais aussi dans toutes ses sorties. Plus qu'un assistant, il est devenu son meilleur ami. Une opinion partagée par les familles AT qui assistaient à la présentation de Loris avec leurs compagnons à quatre pattes certes moins disciplinés mais tout aussi affectueux.

*Sur notre site, [aprat.fr](http://aprat.fr), vous pouvez voir la vidéo de tous les exercices qui ont été montrés aux familles cette après-midi du 9 novembre.*

Démonstration avec Loris et son chien Fost de toutes les tâches que peut faire un chien d'assistance





Fost a montré comment il aide Loris à la maison et à l'extérieur (rues, commerces, lycée) pour rapporter des objets, ouvrir des placards...

**II.** L'après-midi s'est poursuivie avec Cécile Arcis, spécialiste de sports adaptés à Turriers dans les Hautes-Alpes, et Laurent Poursoubire qui ont donné un aperçu de tous les sports que l'on peut pratiquer malgré le handicap, sur la neige (ski, luge, kart ski, tandem...), sur l'eau (voile, kayak, pêche...), sur terre (joëlette, handbike, tir à l'arc, foot fauteuil, quad, pétanque...) et dans les airs (vol libre, tyrolienne...). Laurent avec l'humour qu'on lui connaît a démontré, de nombreuses photos à l'appui, qu'il avait quasiment essayé toutes ces activités et qu'il avait encore de nombreux projets. Il s'investit avec beaucoup de cœur et d'énergie au sein de l'association Handisports de Gap qui met en place des activités sportives adaptés dans sa région.



Région  
  
 Provence-Alpes-Côte d'Azur

  
**Handisport**  
 COMITE  
 DÉPARTEMENTAL  
 cd05@handisport.org  
**Activités Physiques Adaptées**

  
**Hautes Alpes**  
 Conseil Général



Handbike



Natation



Sarbacane



Joëlette



Tyrolienne



Tir à l'arc



Ski



Luge



Voile

Les plaisirs de la glisse sur la neige et sur l'eau



kayak

**III.** Les questions relatives à la rééducation ont été abordées ensuite avec Corinne Joly, kinésithérapeute à Clermont-Ferrand qui a pour patient un jeune homme AT. Elle a fait part de son expérience et a répondu à toutes les questions posées dans la salle permettant ainsi un échange fructueux entre les familles.

**IV.** Pour clore cette rencontre, une démonstration de matériel (fauteuil, poussette, verticalisateur..) était présentée par Joachim Ferreira, responsable de la section matériel médical de l'Association des Malades et Handicapés de la Région Auvergne (AMH, amh63.fr). Les familles ont pu essayer tranquillement les modèles exposés et poser toutes les questions qu'elles souhaitaient sur les modalités d'attribution et les coûts éventuels restant à leur charge.



Les talents bien connus de pianiste virtuose de Richard Gatti ont été sollicités le vendredi soir. Le piano à queue de l'hôtel Novotel mis à notre disposition avait été accordé deux jours auparavant gracieusement par la société *Pianos Gardelle* de Riom.



A l'occasion de cette journée des familles, deux dons exceptionnels ont été remis à l'APRAT. La famille Daniellou, fondatrice de l'association « le sourire d'Elodie » dans le Finistère a remis un chèque de 9 000 euros et la famille Géraldes, fondatrice avec des amis de l'association « Trottinons avec Angelina » dans l'Ain a remis un chèque de 1 500 euros.

Mireille Gervasoni a remercié chaleureusement ces deux associations amies de l'APRAT pour leur geste très généreux de soutien à la recherche et elle a exprimé, au nom de toutes les familles APRAT son infinie reconnaissance.

**Association : *le Sourire d'Elodie***

**Mairie annexe de Ploujean**

**7, rue Gabriel Pierné**

**29600 Morlaix**

**site Internet : [lesouriredelodie.free.fr](http://lesouriredelodie.free.fr)**



Fabienne et Gérard Daniellou remettent un don de 9000 euros à Mireille Gervasoni.



5 mai 2013, La solidarité des motards morlaisiens



25 Aout 2013, randonnée Henvicoise

Association :  
*Trottinons avec Angelina*  
 route des Perthuisettes  
 01340 CRAS SUR REYSSOUZE  
 site Internet : [trottinonsavecangelina.fr](http://trottinonsavecangelina.fr)



Manuel Géraldes remet à l'APRAT un chèque de 1 500 euros



Dons collectés lors d'un défilé de mode organisé sous l'égide des commerçants de MONTREVEL EN BRESSE et du KIWANIS Marguerite d'Autriche



## **AUTRES PUBLICATIONS**

### **KINÉSITHÉRAPIE ET A-T**

Synthèse des deux rencontres organisées à Clermont-Ferrand en 1995  
Chamalières, juin 1996

### **ATAXIE-TÉLANGIECTASIE ET RÉÉDUCATION**

Table ronde organisée à Nice, les 20 et 21 novembre 1999  
Chamalières, mars 2000

### **LES PROBLÈMES DU QUOTIDIEN**

Rencontre des familles A-T organisée à Nantes, les 28 et 29 avril 2001  
Chamalières, juillet 2001

### **AU CŒUR DE L'EUROPE**

Rencontre A-T organisée 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

Compte rendu de la rencontre des familles  
organisée à Clermont-Ferrand, le 16 mai 2009  
Chamalières, janvier 2008

Compte rendu de la rencontre des familles  
organisée à Clermont-Fd, le 12 novembre 2011  
v. Analectes 25, Chamalières, mai 2012

### **BROCHURES ILLUSTRÉES**

#### **L'ATAXIE-TELANGIECTASIE : QU'EST-CE QUE C'EST ?**

Guide à l'usage des jeunes et adolescents qui ont l'A-T, leurs frères et sœurs et leurs camarades  
Chamalières, 2011

### **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**

## **LIENS AVEC ASSOCIATIONS AT AMIES**

- *Le sourire d'Elodie* : association AT de Morlaix dans le Finistère  
[lesouriredelodie.free.fr](http://lesouriredelodie.free.fr)

- *Trottinons avec Angelina* : association AT de Cras-sur-Reyssouze dans l'Ain  
[trottinonsavecangelina.fr](http://trottinonsavecangelina.fr)

*AT-Society* : association AT britannique  
[atsociety.org.uk](http://atsociety.org.uk)

*Gli Amici di Valentina* : association AT italienne de Grugliasco (Torino)  
[gliamicidivalentina.eu](http://gliamicidivalentina.eu)

- *Noi per Lorenzo* : association AT Italienne de Vérone  
[noiperlorenzo.it](http://noiperlorenzo.it)

- *AIP* : association Italienne des déficits immunitaires de Brescia  
[aip-it.org](http://aip-it.org)

- *AEFAT* : association AT espagnole  
[aefat.es](http://aefat.es)

- *HAJAR* : association marocaine des déficits immunitaires  
[hajar-maroc.org](http://hajar-maroc.org)

*AT Children's Project* : association américaine, Floride  
[atcp.org](http://atcp.org)





**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**

**Site. [aprat.fr](http://aprat.fr)**

**[aprat-aventino@wanadoo.fr](mailto:aprat-aventino@wanadoo.fr)**