

LES ANALECTES

DE

L'A.P.R.A.T.



ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE SUR L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE

n°29
2016

L'Aventino - 1 avenue Massenet - 63400 Chamalières - France
Tél : 04.73.36.76.75 / Fax : 04.73.37.90.80
e-mail : aprat-aventino@wanadoo.fr
site internet : aprat.fr

Association Loi 1901

SOMMAIRE

• Journée des Familles interassociative et APRAT, Paris le samedi 21 novembre 2015, résumé et programme	3
• Ataxie-Télangiectasie, un guide pour qui ? pourquoi ? Jean-Michel Pedespan, neuro-pédiatre au CHU de Bordeaux	7
• En matière de soins pulmonaires, n'attendez pas ! William Davis, Directeur Général de l'A-T Society, entretien avec Jayesh Bhatt, pneumologue	12
• XV ^e congrès international sur l'A-T : Pékin, 11-14 octobre 2015	16
William Davis, Directeur Général de l'A-T Society	20
Luciana Chessa, généticienne et chercheur, Département de Médecine clinique et moléculaire, hôpital S. Andrea, Université La Sapienza de Rome	23
• La fiche « Radiations et AT » Michel Bourguignon, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses et Nicolas Foray, radiobiologiste au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon,	28
• Prix APRAT décerné à : Mélanie L. Ferlazzo qui était présente à la Journée des Familles de novembre 2015	31
et Laurène Sonzogni, pour leur recherche en rapport avec l'AT	32
lors du 12 ^e Colloque international de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée (CIRFA), organisé par la SIRLaF (Société Internationale de Radiobiologie de Langue Française) à Obernai, en Alsace du 8 au 12 novembre 2015	
• Une affaire à suivre : les essais cliniques d'Erydel	33
• Autres actualités 2016 GLOBAL A-T Family, Data Platform, création d'une base de données internationale par l'AT Children's Project ATAXIA-TELANGIECTASIA CLINICAL RESEARCH CONFERENCE, 6-7 octobre 2016, Varsovie	34
• LOKOMAT Cécile Arcis, responsable APA au Centre de Rééducation fonctionnelle de Turriers	39
Laurent Poursoubire	40
• Loris et Fost, prêts pour leur nouvelle mission	40
• Comité départemental Handisport des Hautes-Alpes (CDH 05) Boris Mallein, chargé de missions au CDH05	41
• Don exceptionnel remis le 21 novembre 2015 par l'association « Le Sourire d'Elodie »	42
• Paris by night, souvenirs de cette fin de Journée des Familles à Paris, le 21 novembre 2015	43
• In Memoriam	44
• Autres publications	45
• Liens avec autres associations A-T	46
• Numéros utiles & Informations	47

Chers amis de l'APRAT,

Nous vous proposons, en cet été 2016, un numéro des Analectes de l'APRAT dense par le nombre de pages mais surtout par l'information qu'il contient notamment sur les recherches en cours génératrices d'espoir pour les années à venir.

Nous revenons sur certaines des communications de la Journée interassociative du 21 novembre 2015, à Paris, particulièrement sur celles de la deuxième session qui concernaient spécifiquement l'Ataxie-Télangiectasie. Un compte rendu plus complet réunissant tous les thèmes abordés lors de cette journée est en cours de réalisation et sera envoyé aux familles.

Nous sommes heureux de vous annoncer la création d'une base de données internationale sous l'impulsion de l'A-T Children's Project, association américaine avec laquelle l'APRAT entretient depuis ses débuts des liens d'amitié et de partenariat. Nous soutenons pleinement cette initiative qui sera très utile à tous les chercheurs qui travaillent sur l'Ataxie-Télangiectasie.

C'est avec beaucoup de satisfaction que nous vous informons également de la tenue, en octobre 2016 à Varsovie, du prochain colloque sur les recherches cliniques sur l'A-T organisé par nos amis de l'A-T Society et de l'A-T Children's Project. L'APRAT fait partie des sponsors importants de ce workshop. L'objectif d'une telle rencontre est de permettre à des chercheurs du monde entier de présenter la recherche clinique en cours pour contrer les affections les plus fréquentes et les plus graves des patients A-T (problèmes respiratoires, cancers etc.).

Enfin, parmi nos actions en cours, sachez que nous sommes en train de réaliser un fascicule sur la rééducation et l'A-T inspiré du guide édité en 2015 par nos amis de l'association allemande DHAG qui nous a autorisés à traduire leur document. Ce fascicule viendra compléter notre guide existant « Ataxie-Télangiectasie et Rééducation ».

Avec nos meilleures salutations très dévouées,

LES RESPONSABLES DE PUBLICATION

Mireille Gervasoni, Lucette Tardieu & Christine Lamoine

JOURNÉE DES FAMILLES INTERASSOCIATIVE ET APRAT

organisée à Paris, le 21 novembre 2015

Samedi 21 novembre 2015

Paris (salons de l'hôtel Marriott Rive Gauche)

Plutôt que « Journée des Familles », il serait sans doute plus exact de dénommer cette rencontre « Week-end des Familles », car comme lors de toutes ces Journées, les familles commencent à se retrouver le vendredi après-midi puis elles dînent ensemble et logent dans le même hôtel où elles se retrouvent encore le samedi soir et le dimanche matin. Ce planning des réunions APRAT a été adopté depuis 1995 et il a, semble-t-il, toujours donné satisfaction aux participants qui ont apprécié de pouvoir engager des discussions et des échanges de points de vue avec d'autres parents mais aussi avec les intervenants scientifiques et médicaux qui, eux aussi, ont accepté de vivre ces heures au même rythme que les familles. Ainsi ont pu se développer des contacts personnels entre des familles qui souffrent souvent de leur isolement, et ont pu naître et perdurer des amitiés. Des propos graves mais aussi lumineux se sont donc côtoyés et ont permis pendant quelques heures de vivre dans une sympathique ambiance. Cette année, le samedi soir après le dîner, sous l'impulsion de Laurent, un petit groupe est parti, après 11 heures du soir, à la conquête de Paris, en se rendant d'abord à la Tour Eiffel puis, juste avant sa fermeture nocturne à une heure du matin, à la Grande Roue des Champs Elysées... et quelques autres endroits, en déifiant une petite pluie, un certain froid et la psychose des attentats (il s'agissait du 21 novembre ! une semaine après les carnages subis par Paris). Des photos (voir p.43) illustrent cette « tournée » parisienne de Laurent et de quelques autres.

Cette journée a été conçue de manière un peu différente par rapport aux années précédentes puisque pour la première fois nous nous sommes adjoints à trois autres associations, CSC, AFAF et *Mieux Vivre avec le syndrome de Joubert* qui ont en commun avec l'APRAT le problème de l'Ataxie. Les deux tiers du samedi ont ainsi été consacrés à cette problématique avec notamment des interventions de psychologues et de spécialistes en rééducation. La deuxième session de cette journée s'est tenue après 17h30 dans un autre salon réservé pour l'APRAT et a été consacrée à d'autres aspects spécifiques de l'Ataxie-Télangiectasie. Les échanges entre les familles et les spécialistes médecins et chercheurs qui ont répondu à notre invitation ont porté sur les avancées scientifiques et médicales, sur les précautions à suivre quant à l'utilisation des radiations et sur l'utilité pour les familles et leurs médecins du *guide de l'Ataxie-Télangiectasie, soins et diagnostic chez l'enfant*, publiée par l'APRAT en 2015.

Comme à chacune de nos rencontres des familles, des représentants d'associations A-T de l'étranger (Italie, Maroc) ont participé à ces échanges et nous les en remercions. Des familles représentant également des associations françaises A-T, amies de l'APRAT, étaient là aussi (*Le Sourire d'Elodie* et *Trottinons avec Angelina*). A la fin de la journée du samedi, Elodie, entourée de sa famille et de ses amis, a remis à l'APRAT un chèque de 5 000 euros (voir photos p.42) récoltés par l'association *Le Sourire d'Elodie* lors des nombreuses manifestations sportives ou festives qu'elle organise, tout au long de l'année, aux alentours de Morlaix. Un grand merci à la famille d'Elodie et à toute l'équipe du *Sourire d'Elodie* et leurs amis qui mettent tant d'énergie et de cœur pour organiser des concerts, des spectacles ou des randonnées ainsi qu'à tous les généreux donateurs bretons.

Une fois de plus, nous exprimons au nom des familles notre infinie reconnaissance aux médecins et aux chercheurs (Luciana Chessa, généticienne à l'hôpital S. Andrea, université de Rome 1 *La Sapienza*, Jean-Michel Pédespan, neuro-pédiatre au CHU de Bordeaux, René Cassou de Saint-Mathurin, pédo-psychiatre à La Rochelle qui a aussi comme toujours dirigé et animé nos débats, Michel Bourguignon, de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire à Fontenay-aux-Roses dans les Hauts-de-Seine, Nicolas Foray du Groupe de radiobiologie au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Nancy Uhrhammer ingénieure généticienne du Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand) qui, comme d'habitude, ont accepté de nous consacrer une fin de semaine, de présenter des communications et de dialoguer de manière très simple avec tous les interlocuteurs. Les familles ont pu ainsi leur demander des précisions sur divers aspects de l'Ataxie-Télangiectasie, plus particulièrement sur les problèmes de leurs enfants et s'enquérir de l'état actuel des recherches. Merci à Eve Cavaciuti et Dorothee Le Gal de l'Institut Curie qui ont fait le point sur les résultats actualisés de la CoF-AT (étude de cohorte française sur l'ataxie-télangiectasie), enquête à laquelle participent les familles de l'APRAT. Merci aussi à Laurent Poursoubire, Cécile Arcis du Centre de Rééducation Fonctionnelle *L'Eau Vive* de Turriers et Boris Mallein du comité départemental Handisport des Hautes Alpes qui ont permis d'avoir des informations précieuses sur les possibilités d'accès à des sports pour des patients AT depuis l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. Laurent qui affronte avec dynamisme et bonheur tant d'activités sportives nous le prouve à chaque rencontre A-T. Dans l'intervalle de nos réunions c'est une joie de le retrouver sur le site Facebook de l'APRAT qu'il anime avec beaucoup de gentillesse.



Ci-dessus, les familles réunies pour la journée inter-associative, samedi 21 novembre 2015 et à droite, les responsables de chacune des quatre associations organisatrices : (de gauche à droite) Mieux Vivre avec le syndrome de Joubert, AFAF, CSC et APRAT.

Merci à l'association « Mieux Vivre avec le Syndrome de Joubert » pour nous avoir autorisés à publier ces deux photos.



9h00/17h00, SESSION I

commune à toutes les associations participantes



- 9h-9h30 :

Petit déjeuner d'accueil des parents et des enfants

- 9h30-9h45 :

Ouverture de la journée par les associations APRAT, AFAF, Syndrome de Joubert, CSC

- 9h45 - 11h30 :

Thème : **MIEUX COMPRENDRE LES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES :
QUELS SONT LES TESTS ADAPTES AUX ENFANTS AVEC ATAXIE ?**

« **En tant que parents, à quoi faut-il être vigilant lors d'un bilan psychologique ?** »
par Vincent Amelot (Psychologue clinicien, Hôpital Debré)

« **Les différents types de tests psychométriques** »
par Emmanuelle Lacaze (Neuropsychologue, Hôpital Trousseau)

- 11h45 - 12h30 :

« **Place de la médecine physique et de réadaptation dans le cadre des ataxies** »
par Hauviette Descamps (Médecin de la rééducation, Hôpital Necker)

- 13h45 - 15h00 :

« **Etre parents d'un enfant pas comme les autres** »
par Simone Korff-Sausse (psychologue-psychanalyste, Maître de conférence à l'UFR
Etudes Psychanalytiques de l'Université Paris Diderot, Paris 7)

- 15h15 - 16h00 :

« **Présentation des formations de l'école de l'ADN** »
par Claire Rochette (Responsable de la médiation scientifique, Genethon)

- 16h00 - 16h30 :

« **Présentation des actions nationales et régionales de l'Alliance Maladies Rares** »
par Gabriel de Montfort, délégué départemental du Val d'Oise et représentant
de l'Alliance.

- 16h30 - 17h30 :

- Temps d'échanges entre les participants



17h30/20h00, SESSION II,

Thématiques et interventions spécifiques pour les familles de l'APRAT

- 17h30 à 17h50 :

« **Le guide de l'Ataxie-Télangiectasie, soins et diagnostic chez l'enfant** », publiée en 2015 par l'APRAT : son utilité pour les familles et leurs médecins », par Jean-Michel Pedespan, neuropédiatre (CHU Bordeaux),

- 17h50 à 18h10 :

« **Les dernières avancées scientifiques sur l'Ataxie-Télangiectasie présentées à Pékin, les 11-14 octobre 2015, au XVIe « Ataxia-Telangiectasia Workshop** », par William Davis, Directeur Général de l'AT Society (Grande-Bretagne) et Luciana Chessa, (généticienne, Université La Sapienza, Roma),

- 18h10 à 18h30 :

« **La fiche « Radiations et AT** », par Michel Bourguignon (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses) et Nicolas Foray (radiobiologiste au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon),

- 18h30 à 18h50 :

« **Le point sur le projet d'essai clinique international de traitement par infusion de dexaméthasone dans les globules rouges avec le système Erydex** », par Luciana Chessa (généticienne, Université La Sapienza, Roma),

- 18h50 à 19h10 :

« **La question de l'inclusion scolaire pour les enfants porteurs de handicap** » par René Cassou de Saint-Mathurin, pédopsychiatre, La Rochelle,

- 19h10 - 20h00 :

« **Le point sur les résultats actualisés de la CoF-AT (étude de cohorte française sur l'ataxie-télangiectasie)** » par Eve Cavaciuti et Dorothee Le Gal de l'Institut Curie, enquête à laquelle participent les familles de l'APRAT

« **Présentation de Lokomat et du sport adapté** » par Laurent Poursoubire, Cécile Arcis et Boris Mallein,

- 20h00 :

Temps d'échanges entre les participants



ATAXIE-TÉLANGIECTASIE UN GUIDE : pour qui ? pourquoi ?

Par Jean-Michel PEDESPAN, neuro-pédiatre
au CHU de Bordeaux

Le Dr Jean-Michel Pédespan du CHU de Bordeaux avec Mireille Gervasoni et le professeur Louis Vallée du CHU de Lille à l'occasion de la présentation de la dernière publication de l'APRAT « Ataxie Télangiectasie chez l'enfant ; Guide du diagnostic et des soins » lors du Congrès de la Société française de neuro-pédiatrie qui s'est tenu à Lille du 20 au 22 janvier 2016.

Jean-Michel Pédespan a présenté la dernière publication de l'APRAT (Chamalières 2015) « Ataxie-Télangiectasie chez l'enfant. Guide du diagnostic et des soins », traduction du fascicule publié, en 2014, par l'association britannique *AT Society*. Il s'est beaucoup investi pour superviser la version française, effectuée minutieusement avec plusieurs autres médecins et chercheurs, afin de l'adapter au système de santé français. Ses remarques ont été exposées avec le concours d'un Power-Point.

Après avoir présenté ses remerciements à l'équipe de l'hôpital universitaire de Nottingham où exercent la plupart des auteurs des contributions de ce guide, il a abordé les diverses questions qui peuvent se poser à propos de cette publication.

1) Un guide pour quoi faire ?

Jean-Michel Pedespan a souligné l'intérêt des recommandations faites aux professionnels de santé et aux familles contenues dans ce guide qui explicite avec clarté et conviction que la prise en charge doit être appropriée et coordonnée. L'AT est une maladie complexe qui impose une prise en charge multidisciplinaire.

2) Mieux faire connaître la maladie

La complexité de l'A-T typique caractérisée par une mutation du gène ATM rend cette tâche difficile d'autant plus qu'il existe d'autres maladies rares très proches de l'A-T parmi lesquelles l'ATLD provoquée par une mutation du gène MRE11, l'AOA1 (Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1) et l'AOA2 (Ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2).

3) Diagnostic

Ce guide est très précieux pour aider au diagnostic car, la maladie étant rare, les praticiens ne rencontrent en général qu'une fois dans leur carrière cette pathologie (et souvent même jamais).



4) Une atteinte du cervelet

La maladie provoque une atteinte du cervelet avec comme conséquences des problèmes d'équilibre et de coordination mais pas seulement car, on observe aussi des troubles articulaires et phonatoires et des troubles de la mastication et de la déglutition. La marche acquise reste instable. La progression des troubles est lente et l'autonomie ne commence à être compromise qu'autour de l'âge de 10 ans, avec de grandes variations suivant les individus.

Ce guide souligne combien le cervelet est une structure mystérieuse et complexe. S'il participe aux apprentissages moteurs (l'anticipation du début d'un mouvement, le contrôle de la vitesse), il intervient également dans les processus cognitifs et émotionnels. Le cervelet réagit dix fois plus vite que le cortex et organise les séquences de la réponse.

Au quotidien, les problèmes du cervelet impliquent une adaptation de la vie en fonction de la dégradation motrice. Le choix d'un matériel adéquat (fauteuil, ordinateur) se fera selon l'évolution de la maladie. Il est indispensable de maintenir l'autonomie avec des outils de compensation. Il faut savoir varier les exercices qui stimulent l'équilibre mais aussi, avoir des exigences en rapport avec les possibilités motrices et intellectuelles du jeune patient A-T.

5) Informer

Ce guide AT permet aussi d'informer sur des problématiques fondamentales pour le patient AT :

- la prise en charge respiratoire est indispensable (EFR et pneumo-pédiatre),
- la marche, le langage, l'écriture, la motricité oculaire, les mouvements anormaux doivent être toujours pris en considération tout comme l'alimentation,
- il faut tenir compte de la souffrance psychologique de l'adolescent
- une attention toute particulière doit être réservée à la protection des poumons, des sinus, des oreilles...
- en cas de besoin, une prise en charge immunologique peut être éventuellement envisagée.
- Il faut connaître le risque accru de cancer du sein chez la mère,

6) Peut-on vacciner un enfant A.T ?

De nombreux vaccins peuvent être administrés :

- Vaccin anti-pneumococcique : Prevenar 13
- Vaccin anti-grippal
- Vaccin anti VZV
- il n'y a pas d'effets indésirables du ROR

Et n'oublions pas que d'autres vaccins ont souvent été administrés avant le diagnostic de l'A-T.

Ataxie-Télangiectasie chez l'enfant

Guide du diagnostic
et des soins



Chamalières, 2015

Sommaire

Avant-propos à l'édition française	4
Remerciements	5
Introduction à l'édition originale	6
Qu'est-ce que l'ataxie-télangiectasie ?	9
Diagnostic	13
Soins courants	17
Génétique clinique	20
Prise en charge respiratoire	23
Prise en charge neurologique	28
Prise en charge immunologique	34
Usage des rayons X	41
Risque lié au cancer	43
Traitement du cancer	45
Anesthésie générale	49
Prise en charge diététique	52
Prise en charge de kinésithérapie	57
Autres problèmes	60
Appendice. Radiations et A-T	63

Guide du diagnostic et des soins

3

(PDF en ligne sur notre site internet : aprat.fr)

Tous les aspects cliniques de la maladie et les éventuelles réponses à apporter sont systématiquement abordés, en tenant compte des derniers acquis de la recherche sur l'Ataxie-Télangiectasie

Les problèmes pulmonaires sont un grave souci pour les patients souffrant d'A-T mais une initiative fait avancer sa prise en considération.

EN MATIÈRE DE SOINS PULMONAIRES, N'ATTENDEZ PAS !

Par **William Davis**, Directeur Général de l'A-T Society

Texte original paru dans le bulletin de l'AT SOCIETY, « AT SOCIETY NEWS », p.6-9, n°51, winter 2015

Traduction de Mireille RENAUD-MALLET

Le **Dr Jayesh Bhatt** a été le premier expert en pneumologie à faire partie de la clinique A-T de Nottingham et, au fil du temps, il a étoffé l'équipe en recrutant une infirmière en pneumologie et un kinésithérapeute. Il travaille souvent avec le **Professeur Andy Bush**, expert renommé en matière de pneumologie et pathologies pédiatriques.

Ensemble, **Jayesh Bhatt** et **Andy Bush** ont contribué à la partie consacrée aux problèmes respiratoires du guide clinique publié l'année dernière par l'A-T Society (voir sa traduction publiée par l'APRAT). Mais Jayesh Bhatt a désormais franchi une étape supplémentaire. L'année dernière, il a mis en place et dirigé, avec la collaboration de l'expert néerlandais **Peter Merkus**, une *Task Force* (groupe de travail) de la *European Respiratory Society*, en vue de produire une déclaration internationale sur la prise en charge respiratoire dans l'A-T.

Jayesh Bhatt, pneumologue expert à Nottingham, se réjouit de la publication d'une déclaration internationale concernant la nécessité d'une bonne prise en charge pulmonaire dans l'A-T

Il a expliqué pourquoi il a mis en place la *Task Force* (groupe de travail) : L'ERS (*European Respiratory Society*) est une institution importante qui aide les professionnels travaillant dans un réseau de pneumologues qui collaborent les uns avec les autres. Une *Task Force* soutenue par l'ERS dispose de beaucoup de poids. Elle a une approche systématique et organisée et est composée de professionnels issus de différentes disciplines, venant de différents pays d'Europe et d'Israël.

L'un des membres de la *Task Force* est un "spécialiste de la méthodologie" qui porte un regard très critique sur les méthodes appliquées dans le processus de prise de décision. De son point de vue, du fait du manque actuel de preuves dans le domaine de l'A-T, nous pouvons uniquement utiliser, pour l'instant, le vocable de "déclaration" relative au traitement multidisciplinaire des pathologies pneumologiques dans l'Ataxie-Télangiectasie, et non les termes de "consensus" ni de ligne directrice.

- JAYESH BHATT PENSE QUE CETTE DÉCLARATION EST TRÈS IMPORTANTE :

“ Elle atteste notre niveau actuel de connaissance sur la base des recherches menées sur le traitement de la maladie pulmonaire dans l’A-T qui a été consolidé par les cliniciens les plus expérimentés dans la prise en charge des patients atteints d’A-T. C’est pourquoi cette déclaration est importante. Elle met également en lumière les lacunes dans nos connaissances et les besoins de la recherche.”

- PENSE-T-IL QUE NOTRE COMPRÉHENSION DE L’A-T S’AMÉLIORE ?:

“ Très certainement, la mienne s’est améliorée au fil du temps depuis que je me suis impliqué et chaque personne que je vois m’apprend quelque chose de nouveau. Nous extrapolons beaucoup à partir des autres maladies, mais ce que nous faisons relève du bon sens, des constatations de base. L’amélioration constatée dans les traitements et les résultats obtenus pour les autres maladies nous permettent d’espérer que la même chose se produise pour l’A-T”.

- CROIT-IL QUE LES INTERVENTIONS QU’IL FAIT ACTUELLEMENT SUR LA BASE DE CES MEILLEURES CONNAISSANCES COMMencent A CHANGER QUELQUE CHOSE ? :

“ C’est certainement l’impression que j’ai eu moi-même et également l’impression que les parents nous ont donnée. Il y a environ un an, au cours d’une consultation, nous avons vu un enfant dont les problèmes pulmonaires m’avaient beaucoup inquiété. Nous avons mis un traitement en place, ensuite nous avons revu l’enfant environ quatre mois plus tard. Maintenant, un an après, je suis beaucoup moins inquiet et les parents trouvent que l’enfant va beaucoup mieux.”

- QU’AIMERAIT-IL D’AVANTAGE COMPRENDRE DE CE QUI RESTE INEXPLIQUÉ AUJOURD’HUI ?

“Je suis spécialiste du poumon et voici ce que j’aimerais comprendre. Nous savons que si l’on a un problème immunitaire, on a des problèmes pulmonaires et si l’on a des problèmes respiratoires, on a un problème pulmonaire. Cependant, certains des enfants que nous voyons présentent un peu des deux, mais la maladie pulmonaire que nous voyons est plus grave que ce à quoi on pourrait s’attendre. Y aurait-il donc autre chose en dehors des problèmes du système immunitaire et des problèmes respiratoires. Je ne sais pas si nous comprenons bien cela. Moi non.”

“ Nous essayons actuellement, à partir de différents éléments épars, de reconstituer le puzzle. D’une certaine façon, c’est comme lorsqu’il y a un problème immunitaire précis et que nous mettons en place un traitement avec une prescription régulière d’antibiotiques ou de perfusions d’immunoglobulines, nous empêchons alors la maladie pulmonaire de progresser, ce qui veut dire que nous avons fait le bon choix.”

- JAYESH BHATT S’EST INTÉRESSÉ À L’A-T PRESQUE PAR HASARD :

“ Un vendredi après-midi, alors que je n’étais pas de service à la clinique, on m’a donné l’opportunité d’exécuter quelques tests sur la fonctionnalité des poumons. J’aurais pu utiliser ce temps pour travailler dans mon bureau mais j’ai choisi de faire ces tests et maintenant, voilà où nous en sommes ! Je suis intervenu par hasard et je suis maintenant passionné par ce que je fais. Cela m’a permis d’apprendre beaucoup et d’acquérir beaucoup d’expérience.”

“ maintenant avec le groupe de travail nous faisons attention à plusieurs facteurs comme la variation du poids observable dans l’A-T et les retards de consultation et de diagnostic. Nous présenterons lors de futurs colloques des résultats que nous espérons publier rapidement. j’ai beaucoup apprécié ce que j’ai fait jusque ici et j’espère contribuer à quelque chose d’utile.”

Du point de vue de l’A-T Society, il est certain que Jayesh Bhatt fait quelque chose d’extrêmement utile. A la pneumologie qui est un domaine dans lequel nous pouvons espérer une réelle avancée vient s’ajouter ce que nous apprennent les autres spécialités et l’expérience des autres experts A-T ; Jayesh Bhatt est en train de montrer la voie à suivre.

- ENFIN, A-T-IL UN CONSEIL A DONNER AUX PARENTS D’ENFANTS ATTEINTS D’A-T ? :

“ les soins devraient être multidisciplinaires, proactifs et offensifs - n’attendez pas que les problèmes arrivent, faites en sorte que vos enfants aient des analyses régulières.”

Le communiqué du groupe de travail ERS sera publié et disponible en décembre.

Un lien sera disponible sur le site de l’AT Society.

Don't wait when it comes to lung care

Nottingham respiratory expert Jayesh Bhatt welcomes the publication of an international statement on the need for good lung care in A-T

Dr Jayesh Bhatt is the paediatric respiratory consultant at the Nottingham A-T centre. He was the first expert on lung health to be part of the clinic and over the years he has added a respiratory nurse and physiotherapist to the team. He is often joined by Professor Andy Bush, the renowned expert in children's lung health and diseases, who has an interest in A-T.

Together, the two contributed the respiratory section to the clinical guidance document published by the Society last year. But Jayesh has now gone a step further. Last year, with the support of the A-T Society, he set up and led, together with the Dutch expert Peter Merkus, a Task Force of the European Respiratory Society to produce an international statement on lung care in A-T.

Jayesh explains why he set up the Task Force "The ERS is an important body that helps professionals working with lung disease network and learn from each other. A task force with the backing of the ERS carries a lot of weight. It has an organised and systematic approach and the members comprise health professionals across a range of disciplines from different countries in Europe and Israel.

One of the members of the task force is a "methodologist" who looks very critically at the methods you apply to come to the decisions you are making. In his view, because of the lack of evidence that there currently is for A-T, we can only call this a "statement" on the multidisciplinary management of lung disease in ataxia-telangiectasia – not a "consensus" or a "guideline".

We are at the moment trying to pull different pieces from different parts, trying to build the picture. In some instances, like where there is a definite immune problem and we put in regular antibiotics or regular immunoglobulin infusion, we have certainly slowed down the chest disease from progressing so we are doing some things right."

Jayesh became interested in A-T almost by chance. "I was given an opportunity to interpret some lung function tests on a Friday afternoon which was meant to be my non-clinical session. I could have used it to do some office work but I chose to do the clinical bit and here we



Jayesh believes that this statement is very important. "This is our current state of knowledge based on what research has been done on managing lung disease in A-T, and it has been put together by clinicians who have the most experience of looking after people with A-T. That's why it is important. It also highlights the gaps in our knowledge and needs for research."

He thinks our understanding of A-T is improving: "Certainly mine has over the time I have been involved and everybody I see teaches me something new. We are extrapolating a lot from other conditions but what we are doing is common sense, basic things. As treatments and outcomes have improved in other conditions the hope is that it will be similar in A-T."

Does he believe that the interventions that he is now making based on his increasing knowledge are starting to make a difference? "That's certainly the impression

are! I came in by chance but I am passionate about it now. It has led to so much that I have been able to learn and so much experience I have been able to gather."

"Now with the task force we are looking at a few other things like weight in A-T, and presentation and diagnostic delay. We are presenting at upcoming conferences and are hoping to publish soon. I have thoroughly enjoyed what I have been doing and I hope that I am contributing something useful."

In the view of the A-T Society, Jayesh is certainly doing something extremely useful. Lung disease is

I have got myself and also the impression that parents have been giving us. Just at this last clinic, we saw one child whose lung problems I had been very worried about a year ago. We put some interventions in place, then saw the child again about 4 months after that. Now, a year later, I am a lot less worried and the parents feel that the child is a lot better."

What are the things that he would most like to understand that he doesn't at the moment? "I am a chest specialist so that is what I would want to understand. We know if you have an immune problem you get a bad chest and if you have aspiration problems you get a bad chest. However, there are some children we see who have a bit of both but the lung disease we see is worse than you would expect – it's more than the sum of its parts – so is there something else apart from the problems with the immune system and with aspiration? I don't know whether we understand that. I don't.

one area of the condition where we can hope to make a real difference and by learning from other conditions and bringing together the experience of other A-T experts he is showing the way forward.

Finally, does he have a key message for those caring for a child with A-T? "Care should be multidisciplinary, proactive and aggressive – don't wait around for things to happen, make sure they have regular assessments."

The statement of the ERS task force will be published and available in December. There will be a link on our website.

XVI^e CONGRÈS INTERNATIONAL SUR L'A-T

PÉKIN, 11-14 octobre 2015



PROGRAMME

October 11th, Sunday, 2015

08:00-21:00 **Registration** Lobby of Jinlongtan Hotel

16:00-18:00 **Keynote speeches**

16:00-17:00 **CNU keynote lecture**, chair: Yikun He

- **Tanya Paull**, HHMI and University of Texas at Austin, USA
ATM activation and oxidative stress responses

17:00-18:00 **BSCB keynote lecture**, chair: Xingzhi Xu

- **Howard M. Lederman**, Johns Hopkins Hospital, USA
Clinical Care of People with A-T: Two Decades of Progress

18:30 **Warm-up reception** Hongxiang Hall (弘翔厅), Jinlongtan Hotel 3rd floor

October 12th, Monday, 2015

07:30-10:00 **On-site registration**

Lobby of the International Auditorium, International Culture & Exchange Plaza, North I Campus, CNU

08:30-08:45 **Opening ceremony**

08:45-9:15 **EMBO Keynote Lecture**, chair: Zhao-Qi Wang

- **Yosef Shiloh**, EMBO member, Tel Aviv University, Israel
Ataxia-telangiectasia: attempting to understand the cerebellar phenotype

09:15-12:05 **Neurodegeneration in A-T (I)** Chairs: Richard Gatti and Yun-Gui Yang

- **Peter McKinnon**, St Jude Children's Research Hospital, USA
ATM Function in the Nervous System
- **Keith Caldecott**, University of Sussex, UK
PARP1 and DNA single-strand break induced neurological disease
- **Ari Barzilai**, Tel Aviv University, Israel
The role of Atm in brain functionality
- **Hagit Benyamini-Bigger**, Tel Aviv University, Israel
Ablation of the murine Nbs1 gene in astrocytes leads to astrocytic dysfunction but not cerebellar degeneration
- **Masatoshi Takagi**, Tokyo Medical and Dental University, Japan
ATM regulates adipocyte differentiation and contributes to glucose homeostasis
- **Penny Jeggo**, University of Sussex, UK
Adult neuronal stem cells sensitively activate ATM dependent apoptosis

11:50-12:05 **Commercial presentation**

- **Jiang Zhu**, RAD Source Technologies
Application of X-ray irradiators in the DNA damage response research

13:00-15:00 **Neurodegeneration in A-T (II)** Chairs: Peter McKinnon and Daochun Kong

- **Zhao-Qi Wang**, Leibniz Institute for Age Research-Fritz Lipmann Institute (FLI), Germany
MRN in neurodegeneration
- **Martin Lavin**, University of Queensland, Australia
Rat model for ataxia telangiectasia
- **Wei-Min Tong**, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Peking Union Medical College (PUMC), Beijing, China
Functional Study of Protein Phosphatase 2ACa in Neuron
- **Shan Zha**, Columbia University, USA
Kinase deficient missense mutations of ATM display higher oncogenic topoisomerase I inhibitors
- **Li Lan**, University of Pittsburgh, USA
CSB dependent homologous recombination at active transcription sites
- **Karl Herrup**, Hong Kong University of Science and Technology, HK
Back to the future: the role of ATM in late-onset neurodegenerative disease

15:00-15:15 **Commercial presentation**

- **Yao Teng**, Bio-Rad Laboratories
Droplet Digital PCR: A Powerful Tool in Translational Medicine

15:15-16:45 **Poster session I** (odd-numbered posters)

16:45-18:15 **Poster session II** (even-numbered posters)

October 13th, Tuesday, 2015

08:00-09:40 **DNA damage response and cancer (I)** Chairs: Steve West and Li-Lin Du

- **Jan Karlseder**, The Salk Institute for Biological Studies, USA
Telomere function during senescence and crisis
- **Cong Liu**, West China Second University Hospital, Chengdu, China
A CRL4 ubiquitin ligase facilitates chromatin recruitment of Exo1 to promote long-range resection of double strand breaks
- **Xiaochun Yu**, City of Hope National Medical Center, USA
Poly(ADP-ribose)-dependent signal transduction in DNA damage response

- **Markus Lobrich**, Darmstadt University of Technology, Germany
CtIP-dependent canonical non-homologous end-joining repairs heterochromatic DNA double-strand breaks
- **Jun Huang**, Zhejiang University, China
A novel helicase in DNA repair

10:05-12:40 **Therapy for A-T** Chairs: Penny Jeggo and Martin Lavin

- **Tom Crawford**, Johns Hopkins Hospital, USA
Outcome Measures of Neurodegeneration in Ataxia Telangiectasia
- **Luciana Chessa**, University La Sapienza, Italy
New insight in the steroid therapy of Ataxia Telangiectasia
- **Domenico Delia**, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Italy
Activity-dependent responses and transcriptional regulation in iPSC-derived neurons from A-T patients
- **Malcolm Taylor**, University of Birmingham, UK
The increasing range of clinical and cellular variation in ataxia telangiectasia
- **Sherif El-Khamisy**, University of Sheffield, UK
Investigation of cancer cell resistance to topoisomerase targeting therapy
- **William Whitehouse**, University of Nottingham, UK
Detecting regional brain glutathione with Magnetic Resonance Spectroscopy in children with and without A-T: preliminary results
- **Tanja Stankovic**, University of Birmingham, UK
Targeting ATM loss in sporadic haematopoietic malignancies

October 14th, Wednesday, 2015

08:00-08:30 **AT Children's Project Lecture**, chair: Junjie Chen

- **Michael B. Kastan**, Duke University, USA
ATM: Beyond DNA damage signaling

08:30-12:00 **ATM-dependent DNA damage response** Chairs: Michael Kastan and Jun Huang

- **Grigory Dianov**, University of Oxford, UK
Regulation of base excision repair by ATM protein
- **Junya Kobayashi**, Kyoto University, Japan
Regulation of various DNA damage responses through complex formations of NBS1
- **Minoru Takata**, Kyoto University, Japan
UBE2T/FANCT is a novel FA gene identified in Japanese Fanconi anemia patients
- **Axel Behrens**, The Francis Crick Institute, UK
Mechanisms and functions of ATMIN-dependent ATM signaling
- **Susan Lees-Miller**, University of Calgary, Canada
New role for DNA-PKcs and ATM in mitosis
- **Li-Lin Du**, National Institute of Biological Sciences, China
The PCNA-dependent E3 ubiquitin ligase Cul4–Ddb1–Cdt2 mediates S-phase degradation of the nuclease regulator Pxd1
- **Almudena Serrano-Benítez**, Andalusian Molecular Biology and Regenerative Medicine Centre, Spain
Molecular role of ATM in blocked double-strand break repair
- **Dongyi Xu**, Peking University, China
A mitosis-specific MRN complex promotes a mitotic signalling cascade to regulate spindle dynamics and chromosome segregation
- **Yunje Cho**, Pohang University of Science and Technology, Korea
Structural basis for the DNA double strand break repair: end recognition and resection by the Mre11/Rad50 complex
- **John Tainer**, The Scripps Research Institute, USA
Mre11-Rad50-Nbs1 functional interactions with ATM and other partners

13:00-15:05 **ATM-ATR coordinating DNA damage response** Chairs: Susan Lees-Miller and Cong Liu

- **Lee Zou**, Harvard University, USA
Orchestrated Functions of ATM and ATR in DNA Repair
- **Daochun Kong**, Peking University, China
The intra-S phase checkpoint regulates the replicative helicase CMG complex to stabilize stalled replication forks
- **Xingzhi Xu**, Capital Normal University, China
Reversible ubiquitination in the replication stress response
- **Yonghwan Kim**, Sookmyung Women's University, Korea
RNF126, a novel binding partner for RNF8, suppresses ionizing radiation induced 53BP1 foci formation
- **Xiaohua Wu**, The Scripps Research Institute, USA
Prevention of genome instability at common fragile sites and inverted repeats
- **Marco Fioani**, Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Italy
Metabolic pathways influencing the DNA damage response: the impact of ATR and ATM

15:40-17:40 **DNA damage response and cancer (II)** Chairs: Yosef Shiloh and Lee Zou

- **Qimin Zhan**, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Peking Union Medical College (PUMC), Beijing, China
Cell cycle regulator Nlp in the control of mitotic progression and genomic stability
- **Kum Kum Khanna**, Berghofer Medical Research Institute, Australia
Single-stranded DNA binding proteins and integrator complex at crossroads of transcription and maintenance of genomic stability
- **Tej Pandita**, The Houston Methodist Research Institute, USA
Role of Chromatin structure in DNA DSB repair pathway choice
- **Caixia Guo**, Beijing Institute of Genomics, CAS, China
FANCD2 and REV1 Cooperate in the Protection of Nascent DNA Strands in Response to Replication Stress
- **Arne Klungland**, Oslo university Hospital, Norway
Dynamics of Methyl Modifications
- **Junjie Chen**, University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA
Protein-protein interaction network in DNA damage response and tumorigenesis
- **Stephen C. West**, The Francis Crick Institute, UK
CDK-dependent formation of the SMX trinuclease complex

18:15-18:30

Poster awards and closing remarks

Nous sommes reconnaissants à **Luciana Chessa**, généticienne et chercheur à l'université La Sapienza de Rome et à **William Davis**, Directeur général de l'AT Society, de nous avoir fourni des comptes rendus qui se complètent et qui donnent une synthèse des résultats présentés par les chercheurs et permettent d'obtenir des informations sur les résultats de ce congrès.

I) COMTE RENDU

Par **William Davis**, Directeur Général de l'A-T Society

Texte original paru dans le bulletin de l'AT SOCIETY, « AT SOCIETY NEWS », p.6-9, n°51, winter 2015

Traduction de Mireille RENAUD-MALLET



Tous les deux ans, les principaux chercheurs dans le domaine de l'A-T et du rôle du gène ATM se réunissent au cours d'un grand congrès international. Cette année, il a eu lieu à Pékin. En voici notre compte rendu exhaustif.

Le congrès ATW (A-T workshop) de cette année a reçu le soutien de l'A-T Society, l'A-T Children's Project et de BrAshA-T.

Bien que réunissant à la fois chercheurs en laboratoire et cliniciens, cette conférence est principalement une conférence scientifique "pure et dure", qui s'intéresse aux fondements moléculaires de la maladie. Par contraste, les séries de tables rondes organisées par l'A-T Society (Cambridge, 21-23 juin 2012 [programme p.19-21, les *Analectes de l'APRAT* n°25], Nimègue, 13-15 novembre 2014 [programme et compte rendu, p. 3-9, les *Analectes de l'APRAT* n°28], Varsovie en 2016) sont plus centrées sur la recherche et la pratique cliniques

La conférence était très bien organisée et proposait un programme intéressant que les participants ont estimé extrêmement utile. La seule petite déception étant due au fait qu'avec les problèmes d'accès à internet et les restrictions relatives à l'usage des réseaux sociaux, l'A-T Society n'a pas été en mesure de couvrir l'événement au moment où il avait lieu.

Une caractéristique très positive de l'événement de cette année était que l'une des deux présentations d'ouverture a été faite par **Howard Lederman**, responsable du centre clinique A-T de l'hôpital *John Hopkins* à Baltimore. Il a veillé à ce que les participants comprennent très clairement la manière dont l'A-T affecte les personnes porteuses de la maladie et il a mis en exergue les problèmes pour lesquels les personnes qui vivent avec l'A-T sont très anxieuses d'obtenir des réponses.

Ceci a été renforcé plus tard par **Luciana Chessa**, qui est à la fois médecin et chercheuse et dont le travail est partiellement financé par l'A-T Society. Elle a projeté des films montrant des enfants atteints d'A-T participant à des recherches menées en Italie.

Le thème majeur de cette année était de chercher à comprendre comment le défaut du gène ATM conduit à la neuro-dégénérescence qui constitue une caractéristique si spécifique de l'A-T. Par le passé, il y a eu une tendance à se focaliser sur le rôle de d'ATM dans la réparation des cassures double brin de l'ADN.

Cependant, il semble y avoir eu un consensus au cours de cette réunion sur le fait qu'ATM joue des rôles beaucoup plus étendus et plus complexes, qui tous pourraient être importants. De même, les aspects neurologiques de la maladie pourraient être plus intimement liés à d'autres domaines, tels que les problèmes d'ordre immunologique ou métabolique. De nombreuses discussions ont porté sur les systèmes de réseaux et sur l'interdépendance.

Yossi Shiloh, le chercheur israélien dont l'équipe a été la première à cloner le gène ATM a déclaré que certes, il considérerait la perte de cellules de *Purkinje* dans le cervelet comme un problème central, mais que nous devons reconnaître le rôle majeur joué par ATM dans le maintien de la stabilité du génome à l'intérieur des cellules, plutôt que de se focaliser exclusivement sur l'une ou l'autre fonction spécifique.

Un autre chercheur israélien a insisté sur le fait que le maintien des cellules de *Purkinje* dépendent d'autres cellules du cerveau et que ces dernières sont également affectées par l'A-T. Dès lors que l'on commence à accepter ce fait, nous commençons à voir d'autres liens, non pas simplement avec d'autres aspects de l'A-T, mais également avec d'autres maladies neurodégénératives, telles que l'ataxie-spino-cérébelleuse, la SEP ou la maladie d'Alzheimer.

Karl Herrup, qui était intervenu en 2012 lors de la *Family Weekend* organisée par l'*AT Society*, s'est penché sur un domaine assez particulier de la fonction ATM. Cependant, lui aussi étudie plus en profondeur le rôle d'ATM et il a identifié certains recouvrements significatifs avec ce qui se passe dans la maladie d'Alzheimer, même si, bien entendu, ceci affecte les cellules dans une région différente du cerveau (compte tenu des niveaux de financements alloués actuellement à la recherche sur la maladie d'Alzheimer, ce serait bien si ceci pouvait aboutir à une possibilité d'entreprendre des projets communs !).

Mike Kastan de Duke University aux USA a établi de façon convaincante la pertinence de considérer l'A-T comme une maladie métabolique, c'est-à-dire une maladie qui affecte les processus fondamentaux de la cellule, et non seulement la protection de l'ADN. La recherche de Mike Kastan a souligné l'importance d'ATM dans ce qui se passe dans les mitochondries (organites-présents à l'intérieur-d'une-cellule) qui lui fournissent son énergie. Sa recherche montre également le lien avec d'autres problèmes connus, y compris le diabète et la fonction hépatique.

Des constats similaires ont également été faits dans un intéressant travail de recherche, présenté dans un poster, effectué par **Alexander Bishop** de l'Université San Antonio au Texas.

Malcolm Taylor, de l'Université de Birmingham, a étudié la variabilité neurologique de l'A-T entre des individus et la manière dont celle-ci est liée à leurs mutations spécifiques. Il a suggéré que d'autres gènes pouvaient avoir une influence sur cette variabilité. Il a souligné à quel point on pouvait apprendre de la comparaison avec des personnes ayant des pathologies similaires et de l'analyse des relations entre la fonction du gène et les symptômes.

Il y a eu beaucoup d'autres présentations et posters intéressants, que nous ne pouvons pas tous reprendre ici, y compris un travail sur le projet d'imagerie CATNAP à Nottingham - bien qu'il n'y ait pas à ce propos de données disponibles. Un autre travail a présenté un modèle animal qui va nous aider à comprendre la neuro-dégénérescence dans l'A-T.

Il y a également eu de nombreuses discussions entre les participants, ce qui, nous l'espérons, va permettre de s'ouvrir à de nouvelles idées et générer de nouveaux projets. Il était frappant que même lors de la visite de la Grande Muraille à laquelle nos hôtes nous avaient conviés, les conversations dans le bus concernaient principalement les cellules, les voies métaboliques, les dépistages, etc...

Que pouvons-nous dire en conclusion ? Il nous faut reconnaître qu'il reste encore du chemin à parcourir pour comprendre exactement pourquoi le défaut du gène ATM est à l'origine de tous les symptômes de l'A-T et en particulier la neurodégénérescence des cellules de *Purkinje*.

Cependant, sur un plan positif, les chercheurs se focalisent maintenant sur les interactions complexes d'ATM avec d'autres gènes et leur compréhension du processus progresse de façon significative. Ceci est bien en adéquation avec l'expérience des personnes affectées par l'A-T qui vivent avec la complexité de la maladie.

Cela ouvre également la porte à l'exploitation de la recherche et des connaissances dans les autres maladies, telles que les maladies mitochondriales ou métaboliques, ou autres troubles neurodégénératifs. Ce modèle plus complexe et plus interdépendant de la maladie offre également la possibilité d'imaginer que nous pourrions être capables de trouver de réels traitements, qui, tout en ne "guérissant" pas la maladie, pourraient avoir un impact positif sur elle - comme cela semble être le cas avec les stéroïdes.

Ainsi, globalement, le message est positif : il reste encore beaucoup à faire pour comprendre l'A-T et la traiter efficacement, mais des voies de recherche supplémentaires, décrites au cours du congrès, élargissent les possibilités de cette approche.

II) COMPTE RENDU

Par **Luciana Chessa**, généticienne et chercheur, Département de Médecine clinique et moléculaire, hôpital S. Andrea, Université La Sapienza de Rome



Traduction de Mireille GERVASONI

Le 16e Ataxia-telangiectasia Workshop s'est tenu conjointement avec le 6e symposium international sur la réponse aux dommages à l'ADN, au cours d'un congrès durant lequel beaucoup d'aspects de la recherche sur l'A-T ont été abordés.

Pour ce qui regarde spécifiquement l'A-T je diviserai les contributions en trois grands groupes : 1 - aspect clinique ; 2 - neurodégénérescence ; 3 - pathologie moléculaire

1 / LES ASPECTS CLINIQUES

Les médecins **Thomas Crawford** et **Howard Lederman** de l'Hôpital *John Hopkins* de Baltimore (Etats-Unis) ont présenté les données de leurs recherches sur 450 patients, enfants et adultes, suivis de manière ininterrompue dans leur hôpital.

Les données de **Thomas Crawford** montrent que les enfants AT atteignent à l'âge normal les étapes du développement pour s'asseoir et pour marcher, mais qu'ensuite apparaissent les déficits neurologiques (d'autant plus graves, qu'ils sont plus précoces) qui continuent jusqu'à ce que l'individu ait terminé sa croissance en suivant 3 phases : au début, le déficit n'apparaît pas comme progressif puis, il est suivi d'une phase neurodégénérative progressive qui s'aggrave au fil du temps et chez quelques patients est accompagnée de mouvements incontrôlables.

Howard Lederman a montré qu'au cours des années les patients AT adultes présentent une inflammation hépatique, des cirrhoses, un syndrome métabolique caractérisé par un diabète de type 2 et une hyper-lipidémie et, en outre, par des ostéoporoses et un syndrome de fatigue. De plus, les télangiectasies (dilatation des petits vaisseaux) au niveau cérébral peuvent provoquer une augmentation de la pression intra-crânienne.

Malcom Taylor de l'Université de Birmingham (Grande-Bretagne) a présenté les données de la recherche britannique qui est basée sur 167 patients A-T dont 67 % présentent un phénotype classique et 33 % une pathologie atypique. La survie est d'environ 26 ans pour les patients qui ont une quantité nulle de protéines ATM mais elle atteint 66 ans pour ceux qui ont une activité protéique résiduelle.

Martin Lavin de l'Université de Queensland (Australie) a illustré les données obtenues sur des rats de laboratoire dépourvus de la protéine ATM: ceux-ci présentent une inflammation systémique, un stress oxydatif, une activation constitutive de la microglia et une perte progressive des neuro-moteurs. Le Dr Lavin a émis l'hypothèse que le bétamétasone protégerait de la perte des neurones moteurs et du développement de la microglia.

Luciana Chessa de l'Université La Sapienza de Rome (Italie) a illustré les résultats encourageants des essais cliniques jusqu'à présent obtenus en traitant des patients A-T avec des corticoïdes (le bétamétasone par voie orale et le dexamétasone par infusion) et elle a annoncé la prochaine série d'essais qui se dérouleront au niveau international.

2 / NEURODÉGÉNÉRESCENCE

Domenico Delia de l'Institut des cancers de Milan (Italie), à partir d'un modèle in vitro de cellules neuronales AT a démontré que l'activité synaptique est contrôlée par ATM qui agit en déclenchant la transcription des gènes cérébraux à travers l'activation d'une cascade de signaux moléculaires.

Les expériences menées sur des rats de laboratoires par Peter McKinnon de l'hôpital *St Jude* de Memphis (USA) et par **Ari Barzilai** de l'Université de Tel Aviv (Israël) ont démontré le rôle d'ATM dans la dégénérescence des oligodendrocytes de la substance blanche qui conduit à un déclin neurologique progressif qui explicite l'augmentation de la précipitation de la hémidosérine et de la substance amiloïde dans le tissu cérébral et le rôle des astrocytes pour un fonctionnement normal du cerveau et du cervelet.

3/ PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE

Tanya Paull de l'Université d'Austin (Texas, USA) a présenté en ouverture du congrès une contribution sur le rôle fonctionnel de la protéine ATM dans la réponse aux dommages provoqués à l'ADN par les radiations ionisantes et le stress oxydatif.

La protéine ATM peut être activée soit à cause d'un dommage à l'ADN, à travers le complexe protéique MRN, soit à cause d'un stress oxydatif, mais elle peut ne pas être activable par suite du manque des 10 derniers aminoacides. L'activation d'ATM à la suite de stress oxydatif est de toute façon indépendante des dommages à l'ADN et du complexe protéique MRN.

Une mutation qui change le domaine FAT de la protéine bloque l'activation MRN-dépendant mais non celle due au stress oxydatif. De ces constatations émergent donc que la fonction d'ATM dans les cellules humaines est celle d'un "senseur redox" tandis que la fonction MRN-dépendant apparaît essentielle dans la réparation des dommages à l'ADN.

Yosef Shiloh de l'Université de Tel Aviv (Israël) rappelle que la protéine ATM a plus de 1000 substrats. Ceci explique les difficultés rencontrées pour comprendre pleinement ses fonctions mais aussi la complexité du cadre clinique présenté par les patients AT.

Karl Herrup de l'Université de Hong Kong (Chine) a fait remarquer que les niveaux de la protéine ATM chez des individus sains diminuent avec l'âge et ceci explique la possible corrélation avec la maladie d'Alzheimer. En fait, la protéine ATM est réduite dans l'hippocampe mais non dans le cervelet des individus atteints d'Alzheimer, maladie qui pourrait être due au déficit d'ATM.

William Whitehouse de l'Université de Nottingham (Grande Bretagne) a présenté des données sur la résonance magnétique et spectroscopique et sur le rôle de la protéine ATM dans la réponse au stress oxydatif.

Michael Kastan de la Duke Université (USA) a souligné que l'AT devrait être considérée comme une pathologie mitochondriale étant donné le rôle d'ATM dans le métabolisme : participation au signal de l'insuline, activation indépendante pour les dommages à l'ADN; sensibilité à la déplétion du glucose et de la glutamine. Les rats AT montrent une augmentation du dommage oxydatif et quand ils sont traités avec des antioxydants, on note que l'apparition des tremblements est retardée.

Beijing A-T workshop

Every two years the world's leading researchers into A-T and the role of the ATM cell come together at a big international conference, this year in Beijing. Here is our full report

This year's ATW (A-T workshop) was supported by the A-T Society, the A-T Children's Project and BrAshA-T.

While it is attended by both laboratory researchers and clinicians, it is primarily a 'hard science' conference, looking at the molecular basis for the disease. By contrast the series of conferences set up by the A-T Society focus more on clinical research and practice.

The conference was very well organised with an interesting programme and by the end participants felt that it had been extremely valuable. The only slight disappointment was that problems with internet access and restrictions on the use of social media meant that the A-T Society wasn't able to cover the event as it happened.

One very positive feature of this year's event was that one of the two introductory presentations was made by Howard Lederman, director of the US A-T clinic at Johns Hopkins hospital in Baltimore. Howard made sure that delegates had a very clear understanding of how A-T affects those who have it and set out the issues that people living with A-T most want an answer to.

This was later reinforced by Luclana Chessà, who is both doctor and researcher (and whose work is partly funded by the A-T Society). She showed films of children with A-T who were participating in research in Italy.



The major theme of this year's conference was trying to understand how the lack of ATM leads to neuro-degeneration, which is such a feature of A-T. In the past, there has been a tendency to focus on the role of ATM in repairing double-strand breaks in DNA.

However the consensus at this meeting seemed to be that ATM has a much wider and more complex role, all of which could be important. Likewise, the neurological aspects of the disease may be much more closely related to other areas, such as the immunological or metabolic problems. There was much discussion of networks, systems and interdependency.

Yossi Shiloh, the Israeli researcher whose team was the first to identify the ATM gene, said that while he believed that the loss of Purkinje cells in the cerebellum was a key issue, we need to recognise that ATM has a broad role in maintaining genome stability within cells, rather than focusing exclusively on one specific function or another.

Another Israeli, Ari Barzilai, emphasised that Purkinje cells are dependent on other types of brain cell for support and that these too are affected by ATM. Once we start to recognise this we start to see connections not just to other aspects of A-T, but also to other neurodegenerative conditions such as spinocerebellar ataxias, MS or Alzheimer's disease.

Karl Herrup, who spoke at our 2012 Family Weekend, focuses on a rather particular area of ATM function. However he too



Sara Biagiardi and William Davis looking at the Dexamethazone effects on Oxidative Stress in A-T cells

is looking more widely at this role and has identified some significant overlaps with what happens in Alzheimer's, though of course this affects cells in a different part of the brain. (Given how much money is currently going into Alzheimer's research, it would be nice if this could lead to an opportunity for some joint projects!)

Mike Kastan from Duke University in the USA made a compelling case for considering A-T a metabolic disease, i.e. one affecting the basic processes of the cell, not just the protection of DNA. Mike's research has underlined the importance of ATM to what happens in the mitochondria, the cells-within-a-cell which provide its energy. It also shows how this links to

other known problems, including diabetes and liver function.

Similar findings have also been made in interesting research by Alexander Bishop of the University of Texas San Antonio, which was presented in a poster.

Malcolm Taylor, from the University of Birmingham, looked at the neurological variability of A-T between individuals and how this related to their specific mutations and with the suggestion that other genes might be influencing this. He underlined how much there was to be learned from comparing people with related conditions and from analysing the relationship of gene function to symptoms.

There were many other interesting presentations and posters, which we cannot list here, including one on the CATNAP imaging project at Nottingham – though there is not yet much data available from this. Another issue looked at in detail was producing an animal model which will help us understand the neurodegeneration in A-T.

There was also a lot of discussion between participants, which it is to be hoped will lead to new ideas and new projects. It was

striking that even when taken by the hosts to visit the Great Wall, the conversation on the bus was mostly of cells, pathways, screening and so on.

So what can we say in conclusion? We have to acknowledge that there is still a way to go to understand exactly why the lack of the ATM gene leads to all the symptoms of A-T and in particular the neurodegeneration.

However on the positive side researchers are now focusing on the complex interactions of ATM with a range of other cells and processes and our understanding of these is progressing significantly. This accords well with the experience of people living with A-T who live with the complexity of the condition.

It also opens the doors to exploiting research and insights into other conditions such as mitochondrial or metabolic disease or other neurodegenerative disorders. And this more complex and interdependent model of the disease also offers the possibility that we might be able to find existing treatments that while not 'curing' the condition,



Dr Michele Menotta of the University of Urbino explaining the Dexamethazone effects on blood gene expression research

may have a positive impact upon it – as seems to be the case with steroids.

So overall the message is positive: there is still much to do to understand and effectively treat A-T but additional avenues of research, described at the meeting, widen the possible ways of approaching this.

Society grant to study new A-T like condition

Prof Malcolm Taylor is one of the world's leading authorities on the genetics of A-T and related conditions. He played a central role in the work that led to the identification of the gene responsible for A-T itself and some years ago a team in his lab identified the condition A-T like disorder (ATLD), caused by the loss of the closely related MRE11 gene.

Now his team believe they have identified another gene whose loss leads to a condition similar to

A-T and thanks to a grant from the A-T Society are now working to characterise the condition and see what light it can throw on A-T.

They made the discovery when they were sent a sample from a patient to test for A-T. Initial tests suggested that the patient might have a 'mild-variant' form of A-T, but when they looked for A-T mutations, they were unable to find any. Subsequent analysis led them to find mutations on another gene that helps regulate ATM. They

are now trying to identify another similar patient in Europe.

Given the complexity of A-T and the difficulties in understanding how loss of the ATM protein leads to the detailed symptoms, there is a lot that can potentially be learned from studying the effects of losing proteins that interact with A-T. So this work is not only of interest in revealing a new condition, but should help us make progress in understanding and thus being able to treat A-T itself.

La fiche « RADIATIONS ET AT »

Par **Michel Bourguignon** (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses) et **Nicolas Foray** (radiobiologiste au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon),

TROIS ASPECTS IMPORTANTS ISSUS DE LA RECHERCHE SUR L'AT ONT ÉTÉ EXPOSÉS.

1) LA LETTRE DE RECOMMANDATIONS AUX FAMILLES

Cette lettre désormais officielle de recommandation aux familles qui a été validée à la fois par l'Inserm et par l'IRSN rappelle les principes généraux qui lient l'AT et les risques liés aux radiations. Elle évoque à la fois le cas des enfants (affectés par des mutations dites homozygotes c'est-à-dire à 2 copies de gène muté) et des parents (affectés par des mutations hétérozygotes c'est-à-dire 1 copie de gène muté). **DANS LE CAS DES ENFANTS OU ADULTES A-T, TOUTE RADIOTHÉRAPIE (FORTES DOSES DE RADIATIONS) EST A PROSCRIRE IMPÉRATIVEMENT.** Pour ce qui est des expositions dues au radiodiagnostic (scanner, radiographie, mammographie), la lettre propose aux praticiens de limiter la dose voire d'utiliser des techniques alternatives non-irradiantes (ex: IRM) quand cela est possible. Une discussion s'est engagée sur des cas ponctuels.

2) LES DERNIERES AVANCÉES SUR LA PROTÉINE ATM DONT LES MUTATIONS CAUSENT L'AT

Le groupe de radiobiologie de **Nicolas Foray** (UMR1052 Inserm, Lyon) a accumulé depuis 2003 des cellules de patients montrant des phénomènes de radiosensibilité tissulaire après radiothérapie. Cette grande collection appelée **COPERNIC** (Collection pour la recherche sur la radiosensibilité au niveau clinique) a permis de mettre en évidence que **la protéine ATM n'est pas située dans le noyau des cellules** (contrairement à une idée répandue depuis sa découverte en 1995), **mais plutôt passe du cytoplasme au noyau après irradiation.** C'est la vitesse de ce transit d'ATM qui conditionne la radiosensibilité. En effet, si les protéines ATM passent vite dans le noyau (par exemple, en 10 min après une séance de radiothérapie), les cassures de l'ADN causées par l'irradiation peuvent être reconnues puis réparées rapidement. C'est le cas des cellules de patients radiorésistants (dit de Groupe I). Si la protéine ATM est freinée dans le cytoplasme avant d'atteindre le noyau, les cassures de l'ADN peuvent ne pas être reconnues (donc non réparées) ou au contraire reconnues par un système de réparation défectueux qui rajoute des erreurs en réparant. Les patients sont alors radiosensibles et à haut risque de cancers radio-induits. Cette radiosensibilité est dite de Groupe II. Enfin, si la protéine ATM elle-même est instable à cause d'une mutation homozygote, la reconnaissance et la réparation ne se font pas du tout : c'est le cas de l'hyper-radiosensibilité (dit de Groupe III). **Une telle classification basée sur ce modèle est désormais consensuelle : une publication à 67 auteurs (exceptionnel en biologie) résume ces travaux et vient d'être acceptée.** Le soutien de l'APRAT y est mentionné.

3) LES MOYENS DE PALLIER LE RETARD DE TRANSIT D'ATM

Pour pallier ce retard, ont été évoqués notamment des agents comme les statines qui paraissent accélérer le transit d'ATM. Des expériences préliminaires ont déjà été effectuées en soumettant les cellules portant certaines mutations d'ATM à un traitement de statine : une radioprotection a été observée. Des travaux supplémentaires seront nécessaires afin de mieux évaluer l'intérêt d'une telle action correctrice.

Prudence vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants des patients atteints d'ataxie télangiectasie et des personnes porteuses hétérozygotes

25 février 2015

L'Ataxie Télangiectasie (AT) est une maladie génétique autosomique récessive rare (1/100.000 dans la population) causée par les mutations du gène *ATM* porté par le chromosome 11 (1,2). La protéine ATM est essentielle à une signalisation et une réparation normales des cassures de l'ADN et des cassures chromosomiques (3,4).

Les patients homozygotes présentent un syndrome d'ataxie télangiectasie d'expression variable. De plus, l'AT est le syndrome génétique associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'homme et à l'une des plus fortes prédispositions aux lymphomes (3 à 10 fois plus élevée que la normale) (5,6). Dans les années 1970, la radiothérapie corps entier des patients AT a conduit systématiquement à des décès dès la première séance d'irradiation (7).

Les personnes porteuses des mutations hétérozygotes, environ 1% de la population, ne présentent pas de syndrome d'ataxie télangiectasie, mais elles ont une forte prédisposition au cancer (1 à 5 fois plus élevée que la normale) (8). Même si aucun cas clinique de radiosensibilité tissulaire n'a été officiellement reporté après radiothérapie chez les porteurs de mutations hétérozygotes d'*ATM*, la littérature scientifique incite à la prudence (9).

Recommandations pour les patients AT homozygotes

1- Radiothérapie : attention danger !

Il y a nécessité absolue d'éviter toute exposition à des irradiations ionisantes à visée thérapeutique (radiothérapie). Encore récemment, le cas d'un décès a été décrit aux USA : un patient souffrant d'un syndrome hyper-IgM et porteur d'une tumeur de Wilms a succombé après radiothérapie. L'autopsie a révélé une mutation homozygote du gène *ATM* (10).

2- Radiologie diagnostique : attention prudence !

L'une des idées les plus communément répandues est que les doses et l'énergie des rayons X délivrées pendant un examen diagnostique en radiologie étant plus faibles que celles utilisées en radiothérapie, les porteurs de mutations du gène *ATM* pourraient être exposés sans risque lors de radiographies, mammographies ou scanners. La littérature scientifique la plus récente montre pourtant l'existence d'un phénomène non linéaire d'hypersensibilité aux faibles doses, observé généralement de 1 mGy à 500 mGy, et dont les effets délétères s'aggravent pour les énergies de rayons X inférieures à 100 kV (domaine de la radiologie). Les patients AT sont précisément sensibles à ce phénomène (11,12). La prudence s'impose également puisque les patients AT ont une très forte prédisposition aux cancers, notamment aux lymphomes radioinduits qu'il convient de ne pas favoriser.

Ainsi, on devra faire appel aux techniques d'imagerie médicale non irradiantes (échographie et imagerie par résonance magnétique IRM) et les explorations de radiologie à visée diagnostique doivent être proscrites en première intention ; cependant, dans le cas où le pronostic vital serait en jeu et nécessiterait un radiodiagnostic, la prise de décision doit s'effectuer en concertation avec les spécialistes de cette maladie.

Recommandations pour les personnes AT hétérozygotes

Concernant l'exposition aux radiations ionisantes de la très grande majorité de porteurs de mutations hétérozygotes d'*ATM*, la littérature est également très claire à ce sujet (8,9) et donc **l'exposition aux radiations ionisantes à visée diagnostique doit également être justifiée et limitée pour les porteurs hétérozygotes.**

Dans tous les cas, il est très vivement conseillé de contacter les spécialistes de cette maladie trop souvent méconnue avant toute prise de décision : des erreurs fatales ont été commises, souvent par manque d'informations scientifiques (10). Rappelons enfin que l'Autorité de Sûreté Nucléaire, lors de la Conférence Internationale qu'elle a organisée en 2009, a présenté comme une priorité la prise en compte de la radiosusceptibilité individuelle lors de toute exposition aux radiations ionisantes (13).

POINTS DE CONTACTS :

Nicolas FORAY : Groupe de radiobiologie - UMR 1052 INSERM - Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

28 Rue Laennec - 69008 Lyon - Email : nicolas.foray@inserm.fr - Tél : 04 26 55 67 94

Pr Michel BOURGUIGNON : Direction Générale - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

BP17 - 92260 Fontenay-aux-Roses - Email : michel.bourguignon@irsn.fr - Tél : 01 58 35 92 73

APRAT- Association pour la Recherche sur l'Ataxie télangiectasie

L'Aventino - 1 Avenue Massenet 63400 Chamalières - Tél : 04 73 36 76 75 - Fax : 04 73 37 90 80

Email : aprat-aventino@wanadoo.fr

Références

1. Gatti RA. Localizing the genes for ataxia-telangiectasia: A human model for inherited cancer susceptibility. *Advances in cancer research* 1991;56:77-104.
2. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to pi-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-1753.
3. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: From a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:759-769.
4. Foray N, Priestley A, Alsbeih G, Badie C, Capulas EP, Arlett CF, Malaise EP. Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *International journal of radiation biology* 1997;72:271-283.
5. Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, Harcourt SA, Lehmann AR, Stevens S, Bridges BA. Ataxia telangiectasia: A human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975;258:427-429.
6. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996;87:423-438.
7. Morgan JL, Holcomb TM, Morrissey RW. Radiation reaction in ataxia telangiectasia. *American journal of diseases of children* 1968;116:557-558.
8. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831-1836.
9. Dahlberg WK, Little JB. Response of dermal fibroblast cultures from patients with unusually severe responses to radiotherapy and from ataxia telangiectasia heterozygotes to fractionated radiation. *Clin Cancer Res* 1995;1:785-790.
10. Pietrucha BM, Heropolitanska-Pliszka E, Wakulinska A, Skopczynska H, Gatti RA, Bernatowska E. Ataxia-telangiectasia with hyper-igm and wilms tumor: Fatal reaction to irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e28-30.
11. Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: Past, present, and future. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;70:1310-1318.
12. Thomas C, Martin J, Devic C, Diserbo M, Thariat J, Foray N. Impact of dose-rate on the low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance (hrs/irr) response. *International journal of radiation biology* 2013;89:813-822.
13. <http://www.asn.fr/index.php/S-informer/Actualites/2009/Bilan-de-la-1ere-conference-internationale-sur-la-radioprotection-des-patients>



PRIX APRAT 2015

Lors du 12^{ème} Colloque international de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée (CIRFA), organisé par la **SIRLaF** (*Société Internationale de Radiobiologie de Langue Française*) à Obernai, en Alsace du 8 au 12 novembre 2015 deux prix A.P.R.A.T. ont été décernés par un jury international à deux jeunes chercheurs, **Mélanie L. Ferlazzo** qui était présente à la Journée des Familles de novembre 2015 et **Laurène Sonzogni**, pour leur recherche en rapport avec l'AT

CONSÉQUENCE CLINIQUE D'UN RETARD DU TRANSIT CYTO-NUCLÉAIRE DE LA PROTÉINE KINASE ATM.

Mélanie L. Ferlazzo¹, Adeline Granzotto¹, Clément Devic¹, Laurène Sonzogni¹, Larry Bodgi^{1,2} et Nicolas Foray¹.

¹ INSERM CR-U1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon
Groupe de Radiobiologie - Bât Cheney A, 28 Rue Laennec, 69008 LYON France.

² Neolys Diagnostics - Bât Cheney C, 28 Rue Laennec, 69008 LYON France.

Les réparatoses sont les maladies génétiques causées par la mutation de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. Les réparatoses comme le syndrome ligase IV sont associées à une forte radiosensibilité et le paradigme actuel est donc de considérer la radiosensibilité comme une conséquence d'un défaut de réparation. Toutefois, l'ataxie télangiectasie (AT), le syndrome associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'homme, est associée à la mutation de la protéine kinase ATM dont le rôle direct dans le mécanisme de réparation n'est pas encore bien défini. Par extension, ATM a été considérée comme essentiellement nucléaire depuis son identification en 1995, alors que les preuves expérimentales d'une telle conclusion ne sont toujours pas évidentes.

Au début des années 2000 et l'avènement des techniques d'immunocytochimie, le caractère cytoplasmique d'ATM fait l'objet de débats et notre groupe a mis en évidence l'importance du transit cyto-nucléaire d'ATM dans la réponse aux radiations et dans le niveau de la radiosensibilité individuelle.

Il existe des maladies génétiques ayant une radiosensibilité non négligeable mais dont la mutation ne concerne pas une protéine de réparation mais bien une protéine dont la localisation cytoplasmique et l'expression ne sont pas affectées par l'irradiation (ex : la maladie de Huntington, la progeria, la tubéreuse de Bourneville...). Il a été montré par notre groupe qu'une interaction dans le cytoplasme entre ATM et ces protéines peut être à l'origine d'un retard de transit d'ATM et ainsi augmenter la radiosensibilité. En plus de ces protéines pouvant interagir avec ATM, il existe des agents chimiques susceptibles de ralentir (métaux, pesticides) ou d'accélérer (statines) le transit d'ATM et montrent ainsi respectivement une action dite anti- ou pro-épiskévique.



IMPACT DES MÉTAUX ET DES PESTICIDES SUR LE TRANSIT CYTO-NUCLÉAIRE RADIO-INDUIT DE LA PROTÉINE ATM

Sonzogni¹, Ferlazzo¹, Granzotto¹, Devic¹, Bodgi² et Foray¹

¹ CRCL-INSERM U1052, 28 rue Laennec 69373 Lyon cedex 08 France.

² Neolys Diagnostics France 28 rue Laennec 69373 Lyon cedex 08 France.

Résumé

Les propriétés génotoxiques et carcinogènes des agents non radiatifs comme les métaux et les pesticides sont reconnues mais pas encore suffisamment documentées pour en dégager des modèles mécanistiques précis. Nous avons montré que l'oxydation due à une irradiation est suffisante pour déclencher le transit cyto-nucléaire de la protéine ATM, un acteur majeur de la signalisation et de la réparation de l'ADN. Une dose de 2 Gy de rayons gamma produit toujours plus de cassures double-brin (CDB) que des concentrations réalistes de métaux ou pesticides.

Afin d'analyser l'influence des métaux ou des pesticides d'intérêt environnemental sur la réparation des CDB, nous avons donc examiné leur impact sur le transit cyto-nucléaire radio-induit de la protéine ATM de cellules humaines irradiées. La technique utilisée a été principalement l'immunofluorescence.

Il apparaît que certains agents pourraient produire des CDB et/ou retarder le transit d'ATM. Des premiers modèles mécanistiques ont été proposés et l'importance du facteur individuel et de la nature du tissu sera discutée.





UNE AFFAIRE A SUIVRE : LES ESSAIS CLINIQUES D'ERYDEL

Les familles de l'APRAT au cours des précédentes Journées des Familles ont eu l'occasion d'entendre des comptes rendus présentés par **Luciana Chessa** de l'université *La Sapienza* de Rome ; il s'agit d'essais cliniques réalisés avec l'administration par infusion de dexaméthasone à de jeunes patient A-T en Italie ; elle a conduit ces recherches en collaboration avec ses collègues médecins de deux hôpitaux de Rome et de Brescia (voir l'article *Intra-Erythrocyte Infusion of Dexamethasone Reduces Neurological Symptoms in Ataxia Teleangiectasia Patients : Results of a Phase 2 Trial* paru dans *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:5,

Nous avons pu suivre ainsi depuis plus de cinq ans les résultats de cette thérapie qui a amélioré considérablement la motricité de certains enfants A-T dans les hôpitaux de Rome et de Brescia. Ces essais qui ont concerné au départ une trentaine d'enfants ont été d'abord accueillis en dehors de l'Italie avec une suspicion manifeste, puis avec de plus en plus d'intérêt. Certes, hélas, il ne s'agit pas du tout d'une possibilité de guérison de l'AT mais d'une amélioration de la fonction motrice ; autre bémol, aucun effet bénéfique n'est ressenti pour certains enfants soumis à ce traitement et d'autre part il est nécessaire de soumettre les patients A-T à cette thérapie toutes les trois semaines.

Les essais cliniques jusqu'à présent furent réalisés grâce à la bonne volonté de médecins et de personnels soignants des hôpitaux concernés, sous la houlette de Luciana Chessa qui avait, la première, eu l'intuition des bénéfiques moteurs de cette thérapie ; mais il fallut compter aussi sur l'aide financière et logistique apportées par des associations italiennes, en particulier *Gli amici di Valentina* dont les deux dirigeants, Mimma et Rossano Tugnolo, sont bien connus des familles de l'APRAT puisque depuis 1995 ils participent à toutes les rencontres de notre association.

Depuis trois ans, la société Erydel (qui a mis au point l'appareil qui permet d'infuser la dexaméthasone dans les globules rouges) a été rachetée par un groupe financier très important qui œuvre pour organiser au niveau international des essais cliniques qui concernent les patients AT. Il faut savoir que contrairement aux premiers essais réalisés en Italie, il n'y aura pas cette fois de limitation d'âge pour intégrer les essais. Les critères de recrutement sont néanmoins toujours aussi rigoureux qu'auparavant et les modalités pour suivre ce traitement très strictes, toujours sous un contrôle médical très attentif.

Pour effectuer ces essais cliniques, des centres vont s'ouvrir à l'automne 2016, dans plusieurs pays dans le monde (Etats-Unis, Grande-Bretagne, Italie, Espagne, Belgique...). Puisqu'aucun centre n'a pu être installé en France, la société Erydel a proposé que les familles françaises intéressées puissent être prises en charge à Louvain en Belgique.

L'APRAT est disponible pour servir d'intermédiaire entre les familles et le professeur qui dirige le centre belge

AUTRES ACTUALITÉS 2016



Sous l'impulsion de l'association américaine AT CHILDREN'S PROJECT dirigée par Brad Margus, le projet d'une grande base de donnée internationale a été lancé en 2016 :

GLOBAL A-T Family, Data Platform

Cet enregistrement mondial des patients A-T a pour but de permettre une optimisation des données pour les chercheurs.



A-TCRN A-T Clinical Research Network

6-7 octobre 2016, Varsovie en Pologne

Le prochain colloque sur la Recherche Clinique sur l'A-T se tiendra en Pologne à Varsovie les 6 et 7 octobre 2016. L'APRAT est un des sponsors importants du workshop aux côtés de l'A-T Society (Grande-Bretagne) et de l'A-T Children's Project (Etats-Unis).

Il s'agit d'une rencontre centrée sur les problèmes cliniques des patients A-T. Le programme, que vous trouverez page suivante, permet de mesurer l'intensité de la recherche et le souci qui anime les chercheurs et les médecins pour trouver des solutions à court terme aux graves problèmes qui affectent les malades (en particulier respiratoires) et à moyen et long terme pour parvenir à des remèdes pour soigner l'A-T. Ces recherches sont en cours dans de nombreux pays dans le monde, en particulier aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Italie, en Pologne mais aussi en Israël, en Allemagne, en Espagne, en Norvège et aux Pays-Bas.

A-TCRN A-T Clinical Research Network

ATAXIA-TELANGIECTASIA CLINICAL RESEARCH CONFERENCE 6-7 octobre 2016, Varsovie en Pologne

PROGRAMME

THURSDAY 6 OCTOBER PM

Welcome

Barbara Pietrucha and William Davis

Introductory from family living with A-T

Jerzy Nowak, the Polish Razem Zdazymy Foundation for A-T Patients

SESSION I . NEUROLOGY

Chair : Andrea Nissenkom, Israël

CLINICAL

Static/Progressive Impairment and Dysfunction in A-T

Tom Crawford, USA

Natural History of A-T Study

William Whitehouse/Salma Ali, UK

TBD : Aspect of the CATNAP (MRI) Study WD follow-up

Robert Dineen, UK

BASIC SCIENCE : IMPLICATIONS FOR THE CLINIC

Role for ATM in Neural Embryonic and Adult Stem Cell Development

Penny Jeggo, UK

Understanding Neurodegeneration in A-T Using Patient-Derived Ips Cells

Dominico Delia, Italy

The Role of ATM in Brain Homeostasis and Functionality

Ari Barzilai, Israël

PANEL DISCUSSION - Chair as Moderator

SESSION II : IMMUNOLOGY

Chair : Asbjorg Stray-Pedersen, Norway

CLINICAL

T and B cell abnormalities in A-T patients

Isabella Quinti, Italy

Ataxia-Telangiectasia : immunodeficiency and survival

Corry Weemaes, The Netherlands

The differences of T and B cells maturation in A-T patients with or without immunoglobulin supplementation

Barbara Piaosa/Barbara Pietrucha, Poland

Inflammatory Cytokines in A-T

Howard Lederman, USA

PANEL DISCUSSION - Chair as Moderator

- **IVIG/SQIG supplementation. When to start and is there a correlation with improved overall disease severity ?**

Thursday Evening Keynote

Keynote speaker : Richard Gatti, USA

SMRT Compound Development Challenges Going Forward

FRIDAY 7 OCTOBER – SATURDAY 8 OCTOBER

SESSION III : RESPIRATORY

Chair : Jayesh Bhatt, UK

CLINICAL

Multidisciplinary Respiratory Management of A-T : An Update

Jayesh Bhatt, UK

Swallowing Incoordination and Management

Maureen Lefton-Greif, USA

Toward a European Study of Life Expectancy in A-T

Matthew Hurley, UK

Lung Disease Assessment in Ataxia-Telangiectasia with Magnetic Resonance Imaging

Goffredo Serra, Italy

IMAGIN-A-T – Advanced Imaging and Physiology Respiratory Endpoints for Clinical Trials in Ataxia-Telangiectasia

Andrew Prayle, UK

Role of Oxidative Stress in Pulmonary Disease in Ataxia-Telangiectasia

Martin Lavin, AUSTRALIA

BASIC SCIENCE

Pulmonary Inflammation and fibrosis in the Atm-deficient mouse model

Ralf Schubert, Germany

PANEL DISCUSSION - Chair as Moderator

- **Rehabilitation and improvement of respiratory muscles**

SESSION IV : ONCOLOGY

Chair : Krzysztof Kalwak, Poland

CLINICAL

Clinical Oncology Keynote : Cancer risk in A-T patients, type of cancer treatment approaches, guidelines and future directions

John Sandlund, USA

TBD

Jan Loeffen, The Netherlands

TBD

Krzysztof Kalwak, Poland

Three cases of Allogenic Stem Cell Transplantation in A-T – Single Centre Experience

Marek Ussowicz, Poland

ATM Heterozygote Risks in Cancer

Thilo Doerek-Bousset, Germany

BASIC SCIENCE : IMPLICATIONS FOR THE CLINIC

ATM Deficient Phenotype in Tumour Cells – Possibilities for Targeted Treatment

Tanya Stankovic, UK

Pluripotent Stem Cells and DNA Damage Response to Ionizing Radiation

Tej Pandita, USA

PANEL DISCUSSION : Chair as Moderator

- Treatment of ATM null tumors with PARP inhibitors
- Solid tumours (e.g. gastric and liver) - diagnosis and treatment
- EBV infections and cancer (Hanna Gregorek, Poland)
- HSCT (recent paper Beier et al. 2016)

SESSION V : NEXT-GEN A-T RESEARCH

Chair : Brad Margus, USA

CLINICAL

Ataxia-Telangiectasia and Genomic Science

Malcom Taylor, UK

New Born Screening with TRECS

Asbjorg Stray-Pedersen, Norway

TBD : Applying Big Data Approaches to A-T

Brad Margus, USA

BASIC SCIENCE

TBD

Marco Foiani, Italy

DNA double – strand break repair – common mechanism with multiple proteins involved. Similarities and differences in clinical and immunological phenotype of patients with mutation in Artemis, ATM, NBS and BLM.

Barbara Piatosa, Poland

PANEL DISCUSSION : Chair as Moderator

- Potential of sequencing
- Genetic markers for cancers

SATURDAY 8 OCTOBER

SESSION VI : EMERGING TREATMENTS

Chair : Richard Gatti, USA

CLINICAL

Treatment with Intra-Erythrocyte Dexamethasone Sodium Phosphate in A-T Patients

Roberto Micheli, Italy

Erydex Study update – A multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial to Evaluate the Effects of Intra-Erythrocyte Dexamethasone Sodium Phosphate on Neurological Symptoms in Patients with Ataxia-Telangiectasia (ATTeST)

Antonio Ferrari, Italy

TBD

Stefan Zielen, Germany

TBD

Claudio Pignata, Italy

BASIC SCIENCE : IMPLICATIONS FOR THE CLINIC

TBD :

Speaker from UK

PANEL DISCUSSION : Chair as Moderator

SESSION VII : METABOLIC AND MULTI-SYSTEMIC PROBLEMS

Chair : Howard Lederman, USA

CLINICAL

A-T in Older Patients

Howard Lederman, USA

Liver involvement and Metabolic Syndrome in A-T

Andrea Nissenkom, Israël

TBD : Weight and Nutrition

Aging in Ataxia-Telangiectasia

Stefan Zielen, Germany

PANEL DISCUSSION : Chair as Moderator

- Diabetes in A-T

SESSION VIII : A DISCUSSION OF UNUSUAL CASES

Chair : Luciana Chessa, Italy

Classification of A-T Patients by Genotype and Phenotype : How Many Unusual Cases ?

Luciana Chessa, Italy

PANEL DISCUSSION - Chair as Moderator

- Management and treatment of intractable granulomas
- Diagnostic problems
- TBD : Edyta Heropolitanska-Pliszka, Poland
- TBD : Malgorzata Skomska-Pawliszak, Poland
- TBD : Sandra Voss, Germany

SESSION IX : PRESENTATION FROM POSTERS

SESSION X : THE WAY FORWARD

Cynthia Rothblum-Oviatt, USA

Barbara Pietrucha, Poland

William Davis, UK

Key action items from each session

The patient registries and data sharing

LOKOMAT

Par Cécile Arcis,
Responsable APA (Activités Physiques Adaptées)
au Centre de Rééducation Fonctionnelle de Turriers, Hautes-Alpes.

Le Lokomat (ou Lolokomat)

Module Free D

Le Lokomat est un robot de marche, un système d'allègement corporel. Un exosquelette qui permet de dynamiser les membres inférieurs du patient sur un tapis de marche. Il permet de remettre à la marche des personnes qui ne peuvent plus le faire de façon autonome.

La qualité de la marche est très proche de la marche naturelle, nous employons alors le terme de marche physiologique.

Pourquoi la marche robotisée à l'Eau Vive :

Ce système nous permet de remettre à la marche de façon précoce et « intensive » beaucoup de patients atteints de troubles neurologiques (AVC - Para parésies - Tétra parésies - SEP - Syndrome de Guillain Barré...).

Selon les protocoles existants de la marche robotique et notre propre expérience en matière de rééducation spécialisée en neurologie, nous avons établi des protocoles de rééducation :

- Fréquence hebdomadaire entre 2 et 5 séances,
- Durée entre 15 et 45 minutes,
- Allègement corporel : en fonction du patient, de son ressenti et du stade de la rééducation,
- Assistance entre 60 et 100 %,
- Biofeedback possible.

L'arrêt de la prise en charge par le Lokomat peut venir de plusieurs facteurs :

- Installation mal tolérée,
- Blessure causée par l'exosquelette,
- Fatigue trop importante.

Les objectifs sont nombreux :

- Amélioration de la qualité de la marche,
- Augmentation du périmètre de marche,
- Diminution de la spasticité (protocole précis avant et après la séance de Lokomat),
- Verticalisation,
- Mise en contrainte et mobilisation des membres inférieurs,
- Epreuve d'effort physique => Plaisir de l'effort et bénéfices de l'activité physique,
- Reprogrammer le schéma de la marche subnormale,
- Symétriser les appuis, travailler les transferts d'appuis (Biofeedback),
- Action sur la plasticité cérébrale,
- Action par la répétition.

Le Lokomat, par Laurent Poursoubire

Le LOKOMAT est un robot de marche, conçu en Suisse.

Le temps que les pieds se posent sur le tapis roulant, on invente un nouveau style de marche dans les airs ! Sur l'écran, un jeu pour collecter des pièces d'or. Normal, vu le pays de conception ! Si des familles sont intéressées pour tester le LOKOMAT, demandez DIRECTEMENT Stéphane PIERRON, le chef du service de kinésithérapie du centre de rééducation (et non pas le secrétariat médical qui procéderait à une éventuelle admission), au standard de l'Eau Vive (04 92 55 11 49).



NOUVELLE MISSION POUR LORIS ET FOST

Des bonnes nouvelles du Luxembourg

“Moi, Loris, 19 ans, je voulais vous dire que je viens de trouver un VRAI boulot. Le 15 septembre je vais commencer à travailler dans un lycée au Luxembourg. Le matin je travaille à l'accueil : je vais distribuer le courrier et les journaux, faire le tour dans la cour après les pauses pour constater d'éventuels dégâts, emmener des visiteurs dans les différents secrétariats... Tout cela en fauteuil électrique et bien-sûr en compagnie de mon chien d'assistance Fost. Je travaillerai 6 heures par jour avec le statut de travailleur handicapé . Je suis plus que fier d'avoir convaincu la direction après huit semaines de stage.

Des bisous à tous ...”



Le COMITÉ DÉPARTEMENTAL HANDISPORT DES HAUTES-ALPES

Par Boris Mallein,
chargé de missions du comité départemental handisport des Hautes-Alpes (CDH05)



Le Comité Départemental Handisport 05 organise toute l'année, en stations ou en pleine nature, des journées d'activités sportives adaptées pour que les personnes en situation de handicap puissent pratiquer le sport, au même titre que les personnes valides.

Selon les saisons, différentes disciplines sont proposées. Parmi ces pratiques sportives adaptées, on compte : ski, luge, vélo, voile, VTT assis. D'autres activités voient régulièrement le jour.

Sur le site internet handisport.org, une carte de France répertorie les comités avec qui prendre contact.

Pour quelques semaines d'euros, on se fait plaisir par les activités sportives proposées et les journées y sont chaleureuses !



DON EXCEPTIONNEL

Nous remercions chaleureusement l'association *le Sourire d'Elodie* qui, une nouvelle fois, a fait un don extrêmement généreux à l'APRAT. Elodie avec sa famille ainsi que Nathalie et Gabriel du bureau de l'association *le Sourire d'Elodie* ont remis à la fin de la rencontre des familles du 21 novembre 2015 un chèque de 5 000 euros !

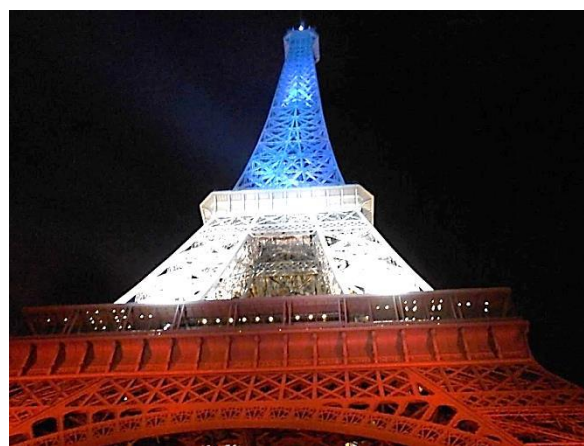


Toute l'équipe de l'APRAT et certaines des familles venues à Paris pour la Journée des familles du 21 novembre 2015 réunies autour de la famille Daniellou au moment de la remise du chèque à l'APRAT.



PARIS BY NIGHT

Dernier épisode nocturne de la Journée des Familles de l'APRAT du samedi 21 novembre 2015
Avec visite de La Tour Eiffel et de la Grande Roue pour Laurent Poursoubire et ses amis



IN MEMORIAM

Georges Aboukhalil, un fidèle parmi les fidèles de nos rencontres de l'APRAT, nous a quittés le 2 août 2015 à l'âge de 36 ans. Voici deux extraits des nombreux hommages que sa maman a reçus et qu'elle tenait à partager.

“Quand j'ai connu Georges, dans les années 95, à Saint-Jean de Dieu à Paris, il était un adolescent moderne et gai, il était différent cependant des autres garçons de sa génération par sa maturité, la subtilité de son intelligence et sa culture.

Les souffrances de son handicap puis de sa maladie tellement injustes, qui ne peuvent qu'être une indignité de la vie, il les a endurées douloureusement jusqu'au bout, mais il a su exercer sa liberté et choisir la Vie avec sa réalité très dure et assumée, et restant ainsi pleinement vivant, il a rayonné !”

Une amie animatrice connue à l'établissement Saint-Jean de Dieu

“Georges, je l'ai vu tout jeune, souriant, doux, gentil envers tous et ayant un amour indéfectible pour les siens surtout pour sa maman, un garçon intelligent qui aimait la vie. Il avait relevé un défi, celui de passer l'année 2000. C'était pour lui une victoire contre sa maladie ; il suscitait l'admiration. Les problèmes se sont rajoutés et les complications se sont succédé mais il menait son combat avec la même douceur entouré des siens.”

Une amie de la famille



Au mois de février, nous apprenions la disparition de Sergi Marques d'Altafulla en Espagne. Certains d'entre vous le connaissaient très bien ainsi que ses parents Jordi et Maria, pour les avoir rencontrés en 2007 lors de notre journée des familles à Clermont-Ferrand mais aussi parce qu'il faisait partie de notre groupe Facebook.

Nous renouvelons à sa famille nos sincères condoléances et les assurons de toute notre sympathie.

AUTRES PUBLICATIONS

PLUSIEURS DE NOS PUBLICATIONS SONT DISPONIBLES EN VERSION PDF

SUR DEMANDE PAR MAIL aprat-aventino@wanadoo.fr

OU VIA NOTRE SITE INTERNET : aprat.fr

PROGRESS REPORT(épuisé)

Découvertes cliniques - Recommandations aux patients A-T

Chamalières, mars 1994

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 2007 DES FAMILLES A-T

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

Chamalières, janvier 2008

JOURNÉE APRAT 2009 DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la Rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 16 mai 2009

Chamalières, décembre 2009

JOURNÉE APRAT 2013 DES FAMILLES A-T

Compte rendu de la Rencontre des familles organisée à Clermont-Ferrand, le 9 novembre 2013

Chamalières, mai 2013

L'ATAXIE-TÉLANGIECTASIE QU'EST-CE QUE C'EST ?

Mini-guide à l'usage des jeunes et des adolescents qui ont l'AT, de leurs frères et sœurs et de leurs camarades

Chamalières, décembre 2011

ATAXIE-TÉLANGIECTASIE CHEZ L'ENFANT

Guide du diagnostic et des soins

(traduction du guide « Ataxia-telangiectasia in children - Guidance on diagnosis and clinical care »

publié fin 2014 par l'A-T Society)

Chamalières, juin 2015

LES ANALECTES DE L'APRAT

Bulletin d'information de l'association : n°1 (mars 1998) à 29 (juil 2016)...

► À VOTRE DISPOSITION :

- des photocopies d'articles scientifiques dont la synthèse sur l'A-T proposée par Jacques-Olivier Bay (réunion de deux articles scientifiques) :

Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Dominique Stoppa-Lyonnet, Janet Hall, *Rôle du gène ATM dans la prédisposition génétique aux cancers*, Bull Cancer 2000 ; 87 (1) : 29-34.

Jacques-Olivier Bay, Nancy Uhrhammer, Janet Hall, Dominique Stoppa-Lyonnet, Yves-Jean Bignon, *Fonctions de la protéine ATM et aspects phénotypiques de l'ataxie-télangiectasie*, médecine/sciences 1999 ; 15 : 1086-95.

- la fiche de recommandations : « Prudence vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants des patients atteints d'A-T et des personnes porteuses hétérozygotes » élaborée par :

Nicolas Foray, radiobiologiste, INSERM CR-U1052 Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Groupe de radiobiologie, bât. Cheney A – 1^{er} étage, 28 rue Laennec, 69008 Lyon,

Michel Bourguignon de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire), BP17, 92260 Fontenay-aux-Roses.

Christine Lamoine, secrétaire de l'APRAT, depuis 1999,

reste à votre disposition pour vos demandes de renseignements et de documentation.

APRAT, L'Aventino, 1 avenue Massenet, 63400 Chamalières, France & Fax n°04.73.37.90.80

aprat-aventino@wanadoo.fr & site internet : aprat.fr

LIENS AVEC ASSOCIATIONS AT

- ***Le sourire d'Elodie*** : association AT de Morlaix dans le Finistère

lesouriredelodie.free.fr

- ***Trottinons avec Angelina*** : association AT de Cras-sur-Reyssouze dans l'Ain

trottinonsavecangelina.fr

- ***AT Europe***

Aeurope.org/fr

AT-Society : association AT britannique

atsociety.org.uk

Gli Amici di Valentina : association AT italienne de Grugliasco (Torino)

gliamicidivalentina.eu

- ***Noi per Lorenzo*** : association AT Italienne de Vérone

noiperlorenzo.it

- ***AIP*** : association Italienne des déficits immunitaires de Brescia

aip-it.org

- ***AEFAT*** : association AT espagnole

ae fat.es

- ***HAJAR*** : association marocaine des déficits immunitaires

hajar-maroc.org

BrAshA-T : association australienne

brashat.org.au

AT Children's Project : association américaine, Floride

atcp.org

INFORMATIONS & NUMÉROS UTILES

APPEL DEPUIS L'ÉTRANGER =FAIRE PRÉCEDER L'INDICATIF : 00.33

👉 ÉCOUTE MÉDICALE :

- **PR. JACQUES-OLIVIER BAY :** TÉL. 04.73.75.00.74
jobay@chu-clermontferrand.fr

Hémato-oncologue au CHU de Clermont-Ferrand, il est toujours disponible pour répondre aux questions des familles et des professionnels de santé qui s'occupent de personnes AT.

- **DR. JEAN-MICHEL PEDESPAN :** TÉL. 05.56.79.56.41
FAX. 05.56.79.60.54
jean-michel.pedespan@chu-bordeaux.fr

Neuropédiatre au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin), il suit plusieurs enfants AT et est disponible pour répondre à toutes vos questions.

👉 AIDE PSYCHOLOGIQUE

- **DR. RENÉ CASSOU DE ST-MATHURIN** TÉL.05.46.99.22.89
renecassou@gmail.com

médecin pédopsychiatre à La Rochelle, est prêt à discuter avec les familles et à partager son expérience de parent.

👉 MALADIES RARES INFO SERVICES

Plateforme Maladies Rares – Hôpital Broussais – 102, rue Didot, 75014 PARIS
Numéro Azur : 0 810 63 19 20 - info-services@maladiesrares.org

👉 ORPHANET : www.orpha.net

👉 Association Connaître les syndromes cérébelleux (C.S.C) :

Cécile HUCHET, CSC MAISON DES ASSOCIATIONS DU XVème
22 rue de la Saïda, 75015 PARIS
e-mail. cscpresidence@gmail.com site. csc.asso.fr

👉 Association Française pour l'Ataxie de Friedreich (A.F.A.F.) :

Juliette DIEUSAERT, 12 place Brisset, 02500 HIRSON
Tél.03.23.58.61.65
e-mail. contact@afaf.asso.fr site. afaf.asso.fr

👉 FÉDÉRATION DES MALADES ET HANDICAPÉS : fmh.asso.fr

👉 DECLIC : magazine-declic.com

👉 SPARADRAP : sparadrap.org

La grand-mère d'une petite fille AT, pédiatre, a réalisé un livret d'information à destination des familles :
ATAXIE-TELANGIECTASIE : Connaître la maladie de votre enfant pour mieux l'accompagner
Objectif : répondre de manière la plus simple possible aux différentes questions que les familles se posent sur la maladie, sa prise en charge médicale et paramédicale, la vie quotidienne, les aides et les prestations

Version numérique disponible sur notre site aprat.fr
Nous pouvons également vous expédier une version imprimée.

LES ANALECTES DE L'APRAT

JUILLET 2016

Bulletin tiré et diffusé à 300 exemplaires