



1. SESSION 1



Témoignages CSC

6 ➤ Pourquoi je crois en la recherche ?

8 ➤ L'ataxie indéterminée au quotidien

Témoignages AFAF

11 ➤ L'ataxie de Friedreich

13 ➤ Vivre avec une ataxie récessive au quotidien

Témoignages CSC

➤ Pourquoi je crois en la recherche ?



Cécile HUCHET
Présidente de CSC

Chers amis, je suis très heureuse que nous soyons ensemble aujourd'hui. Les associations de patients, leurs familles et amis, les chercheurs, les cliniciens, le réseau SPATAX et tous les acteurs concernés par ce combat œuvrent ensemble. Cette journée en est la preuve. Ce combat juste nous est commun. C'est le nôtre. Chacun apporte sa pierre pour que, demain, guérir soit une réalité.

Croyons-nous en la recherche ? Je pense que si la réponse se trouvait être négative, nous ne serions pas là aujourd'hui ! Ma réponse à cette question est donc oui. La recherche représente l'espoir, pour moi. Et l'espoir, c'est tout simplement la vie ! Cette vie qui, souvent, est injuste. Comment faire pour continuer un bout de chemin avec elle sans espérer des jours meilleurs ?

Je m'explique et me présente. Je m'appelle Cécile Huchet. J'ai 37 ans. J'ai appris accidentellement – les oreilles des enfants n'étant parfois pas toujours là où les adultes le voudraient – à l'âge de 7 ans que mon grand-père, que j'avais toujours connu en fauteuil roulant, y était précisément parce qu'il était atteint d'une maladie. Jusque-là, rien de très effrayant. Mais ma mère commençait elle aussi à être atteinte des mêmes troubles que mon grand-père. Imaginez-vous, à 7 ans, comprendre qu'il existe un mal dans la famille, une maladie qui non seulement vous cloue dans un fauteuil roulant mais qui, de plus, vous empêche de vous mouvoir et de vous exprimer ! Et que cette maladie, votre grand-père vient d'en décéder et votre mère en est atteinte. Alors... Et vous ? Et moi ?

11 ans plus tard, le baccalauréat en poche, je décide de faire des études de pharmacie. Pas pour avoir une officine, non ! Pour travailler en

laboratoire, faire de la recherche. Ne réussissant pas à passer la barrière du *numerus clausus* deux années de suite, je change mon fusil d'épaule. La maladie de ma mère est alors génétiquement identifiée, grâce aux progrès réalisés par les scientifiques et au Téléthon : il s'agit de l'ataxie de type SCA3 (Spino Cerebelar Ataxia de type 3). J'en apprend un peu plus à la bibliothèque de médecine pharmacie, notamment que cette maladie porte également le nom de maladie de Machado-Joseph. Peu de temps après, j'apprends l'existence d'une association française qui lutte contre toutes les ataxies : l'association Connaitre les Syndromes Cérébelleux. Désormais, je me battraï à ses côtés.

Je ne voulais toutefois pas occuper de poste à responsabilités – tant que j'étais en activité du moins. Eh oui, car ce mal, ce monstre, cette maladie neurodégénérative a fini par me toucher également. J'avais 29 ans quand on m'a certifié que les pertes d'équilibre que je ressentais n'étaient pas seulement psychosomatiques. Et, suite à deux opérations importantes – sans lien avec l'ataxie –, celle-ci a profité de ma convalescence pour évoluer.

Je préside aujourd'hui CSC depuis plus de deux ans. Mon combat ne se limite plus à une ataxie, mais concerne les ataxies et d'autres symptômes cérébelleux de l'adulte ou de l'enfant.

Que j'aimerais que beaucoup de parents puissent enfin dire, comme cette maman, que son enfant est né « indemne du monstre qui détruisait sa famille » après avoir eu recours au diagnostic prénatal (DPN) ! Pour que les DNP ou les DPI (diagnostic préimplantatoire) soient possibles, la maladie doit au moins être localisable, voire identifiable génétiquement. Pour moi, la recherche n'est plus simplement celle que l'on fait dans les tubes à essai et qui est montrée au grand public, appelée recherche fondamentale. C'est également celle qui vise à améliorer les conditions de vie, la qualité de la vie : la recherche dite clinique. En effet, la fatigue, la douleur, les problèmes de vision ou encore de déglutition ne doivent pas être oubliés.

Même si je sais que je ne verrai peut-être pas le résultat de mon combat, le jour où ces ataxies seront guéries, j'ai encore les manches relevées et je suis prête à continuer à me battre ! Chercheurs, continuez à travailler, pour donner de l'espoir, de la vie. Accompagnez-moi ! Accompagnez-nous ! Ensemble, plus fort que tout ! Merci à vous nos chers, très chers chercheurs et à vous patients, si patients. Merci à tous !

✦ Je suis prête
à continuer à
me battre... ✦

Cécile Huchet

Témoignages CSC

L'ataxie indéterminée au quotidien



Sylvain LEVEILLE

En l'absence de Sylvain Leveille, ce témoignage a été lu par Hubert BŒUF.

Bonjour, je voudrais tout d'abord remercier Hubert Bœuf de me donner l'occasion de témoigner devant vous. En effet, je ne peux pas être présent aujourd'hui. J'habite près de Toulouse. Je suis obligé de limiter mes déplacements et, de plus, j'ai aujourd'hui un rendez-vous fixé depuis un an avec le neurologue qui me suit.

Je me nomme Sylvain Leveille. J'ai 47 ans. Je suis marié et nous avons deux garçons de 15 et 10 ans. Mon ataxie a été diagnostiquée il y a une dizaine d'années, fin 2001, suite à une visite chez un médecin spécialiste du sport pour un problème de genoux, à Bordeaux. Sa curiosité, sa clairvoyance, ses connaissances et son ouverture d'esprit ont contribué à m'orienter vers un neurologue. J'avais fait, comme il me l'avait prescrit, une IRM du crâne. Je vous laisse imaginer ma première réaction, sachant que je le consultais pour une douleur ponctuelle aux deux genoux ! Il s'est avéré que mes douleurs aux genoux étaient dues à un syndrome rotulien d'origine mécanique et majorées par la pathologie neurologique.

J'ai fait des recherches généalogiques et avec un généticien, le docteur Goizet de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux, des analyses spécifiques qui n'ont pas abouti à des résultats probants et ne m'ont malheureusement pas permis de mettre un nom précis sur mon ataxie. Le médecin a pu préciser un peu son diagnostic en octobre 2003, et m'annoncer que mon ataxie semblait être une ataxie cérébelleuse sporadique d'allure dégénérative, soit une dégénérescence spino-cérébelleuse de début précoce dans la vie et d'évolution très lentement progressive. L'ataxie se serait déclarée lorsque j'étais adolescent (des souvenirs que je peux



en avoir), mais mes problèmes d'élocution n'avaient pas paru, alors, alarmants. Les quelques examens faits depuis, à Toulouse, n'ont guère précisé les choses. Il s'avère que je semble être le seul ou le premier à avoir cette maladie dans ma famille.

Professionnellement – j'étais ingénieur consultant –, si les conséquences n'ont pas été immédiates, j'ai pris les devants vis-à-vis de mon employeur et me suis assez rapidement retrouvé au siège de la société à un poste sédentaire et, dicit le médecin du travail, « sans confrontation orale avec la clientèle ». Je travaille à mi-temps depuis 2005. Si au début cela me semblait plus prévisionnel et relevant du principe de précaution, cela s'avère maintenant indispensable à cause de ma fatigabilité accrue. Depuis 2007 environ, je bénéficie d'un service de transport qui assure mes trajets domicile-travail étant donné que je ne conduis plus que pour des petits trajets, et si possible pas « en ville ».

Je vois la durée quotidienne de mes journées se raccourcir et la sieste est devenue progressivement absolument indispensable. Elle ponctue mes journées. Mon investissement associatif s'est trouvé lui aussi limité, même si je continue à m'investir dans quelques associations locales de personnes handicapées ou de parents d'élèves et surtout CSC. De façon générale, je mets beaucoup plus de temps pour faire les choses, comme le bricolage, par exemple, et les ruptures de rythme me demandent un temps d'adaptation de plus en plus long ! La fatigue me tombe dessus sans que je puisse faire quelque chose. Je peux continuer à m'activer, c'est juste une question de temps et de rythme.

❖ L'ignorance dans laquelle nous sommes est difficile pour nous et tous les nôtres. ❖

Sylvain Leveille

Je ne sais pas si vous connaissez la publicité pour les piles Duracel®. Deux lapins jouent ou font la course. Evidemment, celui qui a les piles Duracel® reste sur piste plus longtemps que l'autre. Cette publicité en reprend une autre des années 80, je crois, dans laquelle Bernard Tapie s'activait grâce à l'énergie de ses « piles ». Que les jeunes m'excusent pour cette référence ! Je trouve, cependant, l'image très parlante – sachant que je m'identifie au lapin (ou à celui) qui s'arrête rapidement...

Outre les incertitudes pour moi-même et mon épouse quant à l'évolution de ma maladie et de mes capacités, je me retrouve dans l'incapacité de pouvoir répondre précisément aux inquiétudes de mes enfants et de pouvoir les rassurer quant à leur devenir vis-à-vis de la maladie. Cette incapacité est largement renforcée par le fait que je ne peux pas, tout simplement, mettre de nom précis sur ma maladie.

Il est souvent regrettable que la maladie soit peu connue ou par peu de spécialistes. Malheureusement, c'est un peu le propre des maladies rares. J'apprécie de pouvoir faire connaître cette maladie ou de rencontrer des personnes du milieu médical connaissant la pathologie ou voulant en connaître plus, et qui peuvent nous aider. Pour moi, la recherche est donc très importante, même si comme l'a si bien dit un chercheur lors d'une présentation à une réunion de CSC : « Le temps du chercheur n'est pas celui du malade », qui voudrait qu'elle aille plus vite ! J'y contribue donc autant que je peux et je regrette, par exemple, de ne pas pouvoir participer à l'étude BIOSCA étant donné que mon ataxie est idiopathique. La fatigue apparaît souvent comme très handicapante pour les personnes atteintes d'ataxies, elle l'est pour moi. Mon espoir réside donc dans une prochaine solution réduisant cette fatigue.

Mesdames, Messieurs les chercheurs et les médecins aidez-moi s'il vous plaît. Aidez-nous. Identifiez vite l'origine de nos ataxies sporadiques et idiopathiques. L'ignorance dans laquelle nous sommes est difficile pour nous et tous les nôtres. Mon espoir, le nôtre, celui de nos familles, c'est vous !

Je vous remercie pour votre attention et votre bienveillance.

Témoignages AFAF

➤ L'ataxie de Friedreich

Je suis vice-présidente de l'AFAF dont je représente la présidente Juliette Dieusaert qui n'a pas pu être présente aujourd'hui. Je suis moi-même mère d'un fils ataxique qui nous a quittés voilà quatre ans déjà – période à laquelle j'ai décidé de m'investir davantage encore dans l'association. Je souhaite rendre hommage à Bernard Verne, fondateur de l'AFAF il y a 32 ans et présent avec nous aujourd'hui. Il a plus de 60 ans et est grand-père. Vous voyez donc que les symptômes de la maladie varient significativement d'un individu à un autre.

Avant le témoignage de Gwénaél Martin sur la vie des malades au quotidien, permettez-moi de dire un mot sur l'ataxie de Friedreich elle-même. Contrairement aux ataxies dites dominantes, représentées par notre association jumelle CSC, l'ataxie de Friedreich est récessive. Son annonce arrive comme un coup de tonnerre dans les familles.

Cette maladie, qui débute très souvent vers l'âge de 7 ans par des troubles de l'équilibre, se caractérise par des pieds creux et une déformation de la colonne vertébrale. Ses symptômes ne sont pas aisément identifiés, même si les neurologues sont de plus en plus informés et si un test génétique permet désormais de poser un diagnostic indiscutable. Les troubles de l'équilibre, de la marche et de l'élocution qui handicapent significativement la vie sociale des malades s'accompagnent d'une intelligence intacte – ce qui est à la fois une bonne chose et une grande difficulté puisque les malades sont pleinement conscients de leur état dégénératif.



Claudie BALEYDIER

❖ Si la recherche fondamentale progresse, la recherche clinique pour l'amélioration du quotidien des malades avance moins rapidement. ❖

Claudie Baleyrier

Lorsqu'on a diagnostiqué l'ataxie de mon fils, à une époque où les connaissances étaient très restreintes, le neurologue – qui était un grand pont – m'a affirmé que seuls les garçons pouvaient être atteints de cette maladie. C'est faux, puisqu'il s'agit d'une maladie autosomique (non liée au sexe) ! Il m'a aussi indiqué, pour me « consoler », que ces malades étaient dotés d'une intelligence exceptionnelle. Je pense que les choses sont un peu différentes aujourd'hui, notamment grâce à la Fondation Groupama pour la santé et au dispositif d'écoute téléphonique qu'elle a mis en place pour l'ataxie de Friedreich et pour CSC. Lorsqu'ils dépriment – ce qui est fréquent –, les malades peuvent trouver une écoute attentive et professionnelle par deux psychologues qui connaissent très bien ces maladies.

J'aurais également beaucoup à dire sur la recherche fondamentale, qui a significativement progressé depuis une quinzaine d'années. Pierre Rustin, autorité mondiale en la matière et présent aujourd'hui, y participe largement. La recherche fondamentale s'effectue désormais au niveau mondial, les équipes françaises étant en relation avec des équipes européennes et américaines. Il existe d'ailleurs un consortium européen pour les études translationnelles sur l'ataxie de Friedreich (EFACTS), qui a notamment la délicate mission d'établir des registres. D'importantes avancées ont également été enregistrées par le laboratoire d'Illkirch, grâce aux travaux d'Hélène Mathieu sur la transformation des cellules souches en neurones.

En revanche, si la recherche fondamentale progresse, la recherche clinique pour l'amélioration du quotidien des malades avance moins rapidement. Grâce à la découverte d'un antioxydant voilà une dizaine d'années par Pierre Rustin, par exemple, nos malades peuvent se voir prescrire de l'Idebenone (Mnesis). Malheureusement, le Mnesis bénéficie uniquement d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Or depuis la loi Bertrand visant à renforcer la sécurité du médicament suite au scandale du Mediator, nous ignorons si cette ATU sera maintenue. Cette molécule permet pourtant d'améliorer significativement le quotidien des malades, en réduisant leur fatigabilité et leurs difficultés d'élocution.

Pour finir, je vous informe que notre association lance chaque année des appels à bourse. Or cette année, nous n'avons reçu que quatre demandes, dont une était en dehors du champ de l'ataxie de Friedreich. Je vous invite donc, jeunes étudiants futurs chercheurs, à vous orienter dans ce domaine, en particulier celui des biotechnologies puisque le métier de bioinformaticien se développe de plus en plus avec notamment le criblage des molécules à haut débit.

Témoignages AFAF

➤ Vivre avec une ataxie récessive au quotidien

Bonjour à toutes et à tous. Je m'appelle Gwénaél Martin. J'ai 36 ans. Je suis atteint de l'ataxie de Friedreich depuis ma douzième année. Je gère actuellement le forum internet de l'AFAF, que j'ai l'honneur de représenter ici.

Ma première rencontre avec l'ataxie de Friedreich date du printemps 1988. J'avais alors 12 ans. A cette époque, mon manque d'endurance et mon équilibre devenu précaire affectaient mon quotidien. Un judicieux neurologue de l'hôpital de Bourg-en-Bresse, où je résidais à l'époque, m'a diagnostiqué une « maladie » de Friedreich. Le flou dans lequel baignait alors la connaissance de la maladie obligeait à taire le mot « ataxie ».

J'étais donc malade. Cette annonce ne m'est pas apparue comme une fin en soi. Je ressentais, au contraire, le devoir de vivre pleinement cette vie que l'on disait courte et amoindrie. Ma famille et mes amis se sont rangés à mes côtés. En effet, quoi de mieux que de se sentir aimé et soutenu quand le temps et l'espace vous semblent si peu présents, si absents ?

J'ai peu à peu appris à vivre avec la maladie. J'ai fait le deuil de la marche et de la natation. Je me suis accommodé à vivre. Est ensuite arrivé le temps du passage en fauteuil, que j'ai vécu comme une véritable libération, une renaissance avec une plus grande autonomie.

J'ai poursuivi mes études avec une soif insatiable de connaissances. J'ai toujours trouvé dans l'Histoire des modèles spirituels ou humains à suivre, ainsi qu'une forme de plénitude. J'ai donc suivi un cursus d'histoire et d'histoire de l'art, qui m'a permis d'entrer au musée du



Gwénaél Martin

Louvre et d'y occuper depuis dix ans un poste de documentaliste. Mais je subis actuellement un processus de reclassement professionnel.

Désormais, je pense être inscrit humblement dans le sens de l'Histoire. Cette maladie m'aura appris à me dépasser sans cesse, à relativiser les choses et à suivre ma route sans préjuger du lendemain. J'ose croire que c'était un mal pour un bien, tout comme j'ose croire bien sûr que la recherche saura mettre à bas cette épreuve.

Je vous remercie.

■ **Claudie BALEYDIER**

Ainsi qu'il l'a indiqué, Gwénaél est notre documentaliste pour le forum de l'AFAP. Il nous communique toutes les dernières nouvelles, en matière législative ou pharmaceutique. Il nous est très précieux ! Merci, Gwénaél.

■ **Giovanni STEVANIN**

Merci pour ces témoignages qui vont certainement amener beaucoup de questions de la salle.



Échange avec la salle

Le passage en fauteuil est parfois vécu par les malades comme une étape obligatoire et terrible. Votre témoignage m'a touchée, car vous avez comparé le passage au fauteuil à une renaissance et un surplus d'autonomie.

■ Claudie BALEYDIER

Je pense en effet que nombre de malades redoutent ce passage. L'image du fauteuil fait peur mais, en réalité, c'est une libération. Nous essayons de réunir sur notre forum des témoignages qui vont dans ce sens. Le fauteuil procure une plus grande autonomie.

■ Gwénaél MARTIN

C'est d'abord une peur en effet, mais il faut savoir passer outre. Bien sûr, ce n'est pas simple. Mais l'amélioration de la vie quotidienne est telle que le passage au fauteuil est comme une nouvelle vie.

■ Claudie BALEYDIER

L'ataxie de Friedreich se caractérise par une démarche ébrieuse. De nombreux jeunes malades se font arrêter dans la rue car ils donnent le sentiment d'avoir trop bu – ce qui est très douloureux à vivre. Au moins, lorsqu'ils sont en fauteuil, l'ambiguïté est levée : ils sont malades et non pas « soûls ».

■ Giovanni STEVANIN

Vous avez précisé que vous n'aviez pas reçu suffisamment de candidatures à des bourses de recherche. Avez-vous le sentiment que moins de chercheurs travaillent sur l'ataxie de Friedreich qu'auparavant ? Est-ce une réalité ?

■ **Claudie BALEYDIER**

Non, au contraire. Mais les chercheurs disposent désormais d'autres sources de financement.

■ **Pierre RUSTIN**

En effet, les équipes qui travaillent sur l'ataxie de Friedreich reçoivent depuis trois ou quatre ans d'autres types de financements (financements européens, financement ANR, etc.). C'est probablement ce qui explique la baisse des demandes de bourses.

■ **Claudie BALEYDIER**

Les chercheurs qui travaillent sur l'ataxie de Friedreich sont toujours très nombreux mais, et c'est tant mieux, ils reçoivent d'autres financements. En tout cas, la majorité du budget de l'AFAP est consacré à l'octroi de bourses de recherche. Je pense qu'un nouvel appel à bourses sera lancé au mois de novembre ou décembre, du fait du peu de candidatures au mois de juin dernier.

■ **Giovanni STEVANIN**

Vos associations reçoivent-elles des aides de l'État ?

■ **Claudie BALEYDIER**

Non, malheureusement !

■ **Hubert BŒUF**

L'association CSC non plus. Et un certain nombre d'organismes qui nous accordent des aides au titre du fonctionnement ne veulent surtout pas le faire pour des programmes de recherche, qui les engageraient sur le long terme. L'aide de la Fondation Groupama pour la santé nous est très précieuse et sert surtout à notre fonctionnement ou à celui de services comme le dispositif d'écoute psychologique. Un conseil général, une caisse primaire d'assurance maladie ou un Lions Club ne nous accordent des subsides que pour du fonctionnement ou des actions spécifiques comme l'édition d'un bulletin d'information. Nous ne recevons aucune aide de l'État.

■ Claudie BALEYDIER

Nos donateurs nous font confiance et savent que la majeure partie de nos dépenses concerne les bourses de recherche. Mais, comme je l'ai indiqué, la recherche fondamentale et la recherche clinique n'avancent pas au même rythme.

Aujourd'hui, seul un essai est en cours, à l'hôpital Robert Debré et à l'initiative de Pierre Rustin. Si nous ne percevons pas de subsides de l'Etat, nous bénéficions d'une aide solide de l'AFM – l'association qui recueille les dons du Téléthon. L'AFM nous soutient très souvent, en particulier pour la mise en place partielle d'essais cliniques qui, comme vous le savez, coûtent horriblement cher car, pour nos maladies dégénératives, ces essais ont besoin d'être conduits dans la durée.

■ Pierre RUSTIN

L'essai en cours à l'Hôpital Robert Debré porte sur quatre ans. Il bénéficie désormais d'une aide de l'Etat pour sa réalisation. Elle a été très difficile à obtenir et a imposé un certain déroulé, qui n'est pas nécessairement celui que j'aurai retenu, mais elle a le mérite d'exister.

■ Cécile HUCHET

A partir du moment où nous souffrons de maladies sans médicament, nous n'arrivons pas à obtenir des subventions de laboratoires. Cela fait la différence avec beaucoup d'autres associations qui concernent des maladies pour lesquelles il existe un médicament, et qui bénéficient de subventions significatives de la part des laboratoires.

■ Giovanni STEVANIN

Merci à tous pour vos témoignages et ces échanges qui nous permettent, à nous chercheurs, de mieux comprendre vos maladies.

Nous allons désormais aborder les aspects scientifiques de cette journée. Comme vous le verrez, des étudiants, des médecins ou des scientifiques vont présenter différents aspects de la recherche sur les ataxies, des causes aux essais thérapeutiques.

« L'image du fauteuil fait peur mais, en réalité, c'est une libération. »

Claudie Baleyudier



2. SESSION 2

- 20** ➤ Réseaux de recherche et état des connaissances en génétique des formes dominantes
- 28** ➤ État des lieux des connaissances en génétique des formes récessives
- 38** ➤ Approche exome pour identifier de nouveaux gènes : exemple des formes dominantes