

Le don de cerveaux

La recherche a besoin de cerveaux !	76
Pourquoi donner son cerveau pour la recherche ?	77
Les dons <i>post mortem</i> et la recherche d'un traitement	78
Le rôle des associations	78
En pratique, comment cela se passe-t-il ?	78
Contact	79

Chapitre Le don de cerveaux

Pour continuer la bataille...

“ En 1982, mon épouse a été informée par un neurologue de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, qu'elle n'avait pas une sclérose en plaques, mais une dégénérescence des cellules du cervelet. La cause était inconnue et il n'existait aucun traitement.

En 1994, nous avons appris que sa maladie était génétique à transmission dominante et qu'enfin elle avait un nom. Cela a été un grand soulagement pour mon épouse de savoir que sa maladie était identifiée. « Enfin les recherches vont pouvoir commencer » a été sa réflexion immédiate.

Peu de temps après, au cours d'un colloque organisé par CSC, nous avons bénéficié d'un brillant et pédagogique exposé du professeur Charles Duyckaerts, neuropathologiste, lui aussi de la Pitié-Salpêtrière. Il nous a expliqué ses recherches sur les maladies neurodégénératives et les raisons pour lesquelles il avait besoin de cerveaux pour ses travaux. Ce jour-là, mon épouse s'est engagée à lui donner le sien.

« Ainsi je continuerai à participer à la bataille contre ces maladies et réduirai l'effet du "cadeau" que j'ai involontairement fait à ma descendance en leur transmettant cette anomalie génétique. »

Nos maladies ont la particularité d'être localisées dans des organes ne permettant pas d'effectuer des prélèvements sur un malade. Ceux-ci provoqueraient trop de dommages. Le don post mortem du cerveau pour la recherche est la solution. Alors que cet organe n'est plus fonctionnel, il peut, pendant plusieurs années encore après le prélèvement, permettre aux chercheurs d'apprendre de façon plus précise ce que sont nos maladies.

Que l'on soit malade ou bien portant, cet acte de solidarité est plus rare et plus précieux qu'un don d'argent.

”

Hubert

Le don de cerveaux

Une loi de 1994 a modifié les règles de prélèvement *post mortem* de tissus humains à des fins scientifiques. En inversant le régime de consentement présumé, elle a obligé les médecins et les chercheurs souhaitant travailler sur ces tissus à s'adapter et à changer leurs pratiques. Il est désormais indispensable de préparer l'éventualité d'un don *post mortem* du vivant du malade et de le sensibiliser, ainsi que sa famille, aux enjeux de tels dons. Les associations comme CSC ont ici un rôle important à jouer.

La recherche a besoin de cerveaux !

Pour la première fois en France, une loi relative au respect du corps humain a été promulguée le 29 juillet 1994. Avant cette date, un médecin-chercheur pouvait effectuer tout prélèvement dont il avait besoin sur le corps d'un patient après sa mort. Sauf, bien sûr, si celui-ci avait signifié son refus d'une manière ou d'une autre. S'agissant des prélèvements *post mortem*, incluant le prélèvement d'organe en vue d'une transplantation, le principe retenu était celui de la présomption du consentement de la personne majeure.

La loi de 1994 a restreint ce principe. La présomption de consentement a été écartée dans deux situations : le prélèvement ayant une finalité exclusivement scientifique – hors investigation sur les causes du décès – et le prélèvement, en vue d'un don d'organe, effectué sur une personne décédée mineure ou incapable majeure.

Depuis 1994, pour effectuer un prélèvement de tissu humain *post mortem* à des fins scientifiques, le défunt doit y avoir préalablement consenti, soit expressément, soit par le recueil du témoignage favorable de

la famille. Dans le cas d'un mineur, le consentement doit être exprimé par l'un des titulaires de l'autorité parentale.

Par ailleurs, les autopsies systématiques qui permettaient d'obtenir des échantillons sont tombées en désuétude. La disponibilité de tissus humains, pathologiques ou non, est donc aujourd'hui bien moindre. Ces tissus sont pourtant indispensables à la recherche.

Définition d'un tissu humain

Le corps humain est composé d'organes : le cerveau, les reins, les os, les poumons, etc. Chaque organe est constitué d'un ou de plusieurs tissus. Un tissu est constitué de cellules, visibles au microscope, spécialisées dans une même fonction : cornées, os, valves cardiaques, artères, veines, tissu adipeux, tissu nerveux, etc. Le tissu nerveux véhicule les informations vers les organes et les récolte pour informer le cerveau.

Pourquoi donner son cerveau pour la recherche ?

En général, le cerveau d'un malade est trop précieux et trop complexe pour que l'on s'autorise à en prélever de son vivant une partie, même infime, à des fins d'analyses. Cependant, un prélèvement – on parle de biopsie – peut être réalisé dans des circonstances exceptionnelles, par exemple une maladie grave, potentiellement curable, ne pouvant être diagnostiquée que par ce moyen. Si une biopsie est le plus souvent impossible dans les maladies neurodégénératives, l'analyse *post mortem* du cerveau est en revanche réalisable. Elle fournit des renseignements inestimables, en particulier sur l'abondance des lésions, leur forme, leur composition chimique, etc.

Grâce aux dons de cerveaux, d'importants progrès ont été faits dans la compréhension des maladies neurodégénératives. En ce qui concerne les ataxies cérébelleuses, des analyses génétiques ont mis en évidence de nouvelles mutations responsables de nouvelles formes de la maladie, par exemple la variante SCA14.

D'autres études *post mortem* de cerveaux ont permis de détecter la présence de corps étrangers dans le noyau des neurones, les cellules du cerveau. Ces corps étrangers, en forme de petites sphères, sont spécifiques des ataxies cérébelleuses dominantes. Elles sont constituées de protéines anormales et sont communément appelées « inclusions nucléaires ».

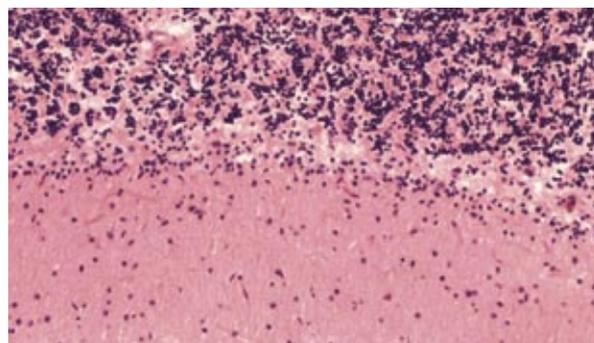
Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont dues à une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses. Le système nerveux, par exemple le cerveau, est affecté progressivement.

Comment se forment ces inclusions ? Sont-elles à l'origine de la maladie ? Ont-elles un effet toxique sur le cerveau du malade ? Doit-on les supprimer ? Si oui, comment ? Toutes ces questions ont besoin de réponses. Aujourd'hui, une chose est certaine, ces inclusions sont liées à la maladie.



Coupe microscopique d'un cervelet normal (grossissement x200).



Coupe microscopique d'un cervelet anormal. Absence de cellules de Purkinje (grossissement x250).



Inclusion nucléaire dans un neurone pyramidal d'ataxie spinocérébelleuse (SCA) (grossissement x400).

Bien entendu, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de produire des animaux modèles, tels que les souris transgéniques. C'est une révolution fantastique. Ces animaux modifiés génétiquement sont capables de simuler la pathologie humaine que l'on souhaite étudier, par exemple une ataxie de type SCA7. Il est alors possible d'observer la formation des inclusions

nucléaires, mais aussi de tester des molécules pour tenter de dissoudre ces inclusions. Malheureusement, le modèle animal n'est pas encore assez représentatif de l'homme. Les résultats obtenus par ces méthodes demandent à être confirmés pour être utiles. C'est pourquoi l'étude du cerveau humain malade reste encore – et même plus que jamais – nécessaire pour trouver de nouvelles voies de recherche, confirmer des résultats obtenus par l'expérimentation animale, comprendre enfin les mécanismes de ces maladies et, au final, trouver des traitements.

Les dons *post mortem* et la recherche d'un traitement

Lorsque l'on cherche un traitement, il est indispensable de mettre au point un test fiable pour évaluer l'efficacité des différents « candidats médicaments » et déterminer lequel fera ralentir l'évolution de la maladie, la stoppera ou la fera régresser. Pour cela, il est très utile de pouvoir doser dans le sang – ou dans le liquide entourant le cerveau – un composé dont la concentration témoigne de l'évolution de la maladie. Un traitement efficace provoquerait par exemple une baisse de la concentration de ce composé facile à détecter, communément

appelé « marqueur ». Comment savoir quel composé sera un bon marqueur ? Où le trouver ? C'est grâce à l'analyse *post mortem* de cerveaux atteints par la maladie que sont souvent identifiés des marqueurs fiables.

Le rôle des associations

Pour lutter contre le manque de tissus humains disponibles, les associations Connaître les syndromes cérébelleux (CSC), France Parkinson, France Alzheimer et l'Association pour la recherche sur la sclérose en plaques (Arsep) ont décidé de joindre leurs forces en créant un réseau national de dons de cerveaux pour la recherche. Ce réseau a pris la forme d'un groupement d'intérêt économique, appelé Neurologie-Collection d'échantillons biologiques (GIE Neuro-CEB). Les quatre associations financent le réseau et apportent leur soutien logistique. L'objectif est de favoriser la recherche thérapeutique sur les maladies neurodégénératives.

Outre l'organisation des prélèvements, le réseau est garant de la gestion de la collection d'échantillons biologiques à visée neurologique, c'est-à-dire de la bonne conservation des échantillons et de leur distribution aux projets de recherche qui en font la demande.

Aspects réglementaires

Les banques tissulaires sont soumises à une réglementation très stricte en France. Une autorisation du ministère de la Recherche est obligatoire. Celle-ci a été obtenue par le GIE Neuro-CEB pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, les ataxies cérébelleuses, la sclérose en plaques, et pour les échantillons issus de personnes non atteintes de ces maladies. Le GIE est engagé dans une démarche qualité qui a abouti en juin 2010.

En pratique, comment cela se passe-t-il ?

> Devenir donneur

Les associations de malades informent leurs adhérents et le grand public de l'intérêt du don de cerveaux *post mortem* pour la recherche. Les personnes intéressées contactent la coordonnatrice du GIE Neuro-CEB, Marie-Claire Artaud. M^{me} Artaud répond aux éventuelles questions et adresse un formulaire d'autorisation de prélèvement *post mortem*, appelé aussi « consentement », aux personnes qui le souhaitent. Après signature du formulaire, le consentement est enregistré et les personnes reçoivent

un dossier complet comprenant une carte de donneur. Le consentement comporte une clause permettant de contacter le médecin du donneur de façon à réunir un dossier clinique. Ce dossier est couvert par le secret médical et gardé sous clé. Les consentements acceptés sont ceux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et pathologies associées, de la maladie de Parkinson et pathologies associées, de sclérose en plaques, **d'ataxie cérébelleuse**, mais aussi de personnes non atteintes. Si le consentement ne peut pas être rempli directement par le donneur, la loi prévoit que la famille ou les proches peuvent porter témoignage que le donneur a exprimé le souhait d'effectuer ce don.

> Lors du décès

Au moment du décès, les proches contactent la coordonnatrice (de 8 heures à 20 heures, tous les jours, week-ends et jours fériés compris), qui se charge d'organiser le prélèvement. Le corps est emmené, sans mise en bière, du lieu du décès vers le centre de prélèvement le plus proche (15 centres en France métropolitaine). Ce transport doit avoir lieu dans les 24 heures qui suivent le décès. Le prélèvement est réalisé par un neuropathologiste. Le corps est ensuite restitué à la famille, qui a toute liberté pour organiser les funérailles. Le transport retour peut être effectué vers le lieu de départ ou vers tout lieu choisi dans la même région (funérarium, etc.). S'il a lieu dans les 24 heures suivant le décès, il est effectué sans mise en bière ; entre 24 et 48 heures après le décès, sans mise en bière, mais après des soins de conservation ; plus de 48 heures après le décès, la mise en bière est obligatoire au centre de prélèvement.

Tous les frais inhérents à la démarche de don sont pris en charge par le réseau GIE Neuro-CEB : transports aller et retour, prélèvement et soins de conservation. Ils n'incluent pas les frais de mise en bière, qui font partie des funérailles.

> Que devient le prélèvement ?

Une moitié du prélèvement est prise en charge par le neuropathologiste, qui, après des analyses s'étalant sur plusieurs mois, décrit les lésions cérébrales et précise le diagnostic. Ce diagnostic peut être, sur demande préalable, adressé au médecin traitant du donneur, qui peut en expliquer le contenu à la famille. L'autre moitié du prélèvement est échantillonnée et adressée à l'unité centrale à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris, pour conservation.

> Pour la recherche

Les chercheurs qui souhaitent obtenir des échantillons adressent au GIE Neuro-CEB leur projet de recherche. Celui-ci est soumis à un comité scientifique. Les échantillons sont alors conditionnés et envoyés aux chercheurs. Les échantillons distribués étant très petits, un seul cerveau peut être utile à des projets de recherche pendant une dizaine d'années.

Contact



Marie-Claire Artaud
Coordonnatrice

Numéro Vert : 0 800 531 523

GIE Neuro-CEB
Plateforme de ressources
biologiques – Bât. Roger-Baillet
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13

Tél. : 06 79 80 87 97 ou 01 42 17 74 19

Fax : 01 42 17 75 02

marie-claire.artaud@chups.jussieu.fr

www.neuroceb.org

Remerciements

Chef de projet pour CSC : Hubert Bœuf.

Conception et réalisation du livret : Alsace Média Science - www.amscience.com

Interviews, rédaction et réécriture : Frédéric Naudon.

Correction orthotypographique : Élodie Chanrion.

La réalisation de ce livret d'accueil a été possible grâce au concours financier de Sanofi-Aventis et du groupe Generali. Qu'ils en soient ici vivement remerciés.

Sont remerciés pour leurs contributions à cet ouvrage :

Les membres du comité éditorial : Hubert Bœuf, Évelyne Delion, Francine Sion.

Les chercheurs et médecins qui ont bien voulu être interviewés, fournir des textes et aussi relire certaines parties de ce livret : Pierre Rustin, Michel Koenig, Pascale de Lonlay, Didier Devys, Charles Duyckaerts, Marie-Claire Artaud, Jérôme Honnorat, Sylvie Forlani, Marcela Gargiulo, Cyril Goizet et Giovanni Stevanin.

Les bénévoles de CSC qui ont accepté de fournir leurs témoignages et des textes sur différents points, et qui ont surtout consacré beaucoup de temps à la lecture et relecture de ce livret : Rachel B., Sylvain, Dominique, Christian, Raymond, Jacqueline, Cécile, Nathalie, Hubert, Marie-Christine, Nicole, Laurent, Jean-Claude, Brigitte, Djamila, Évelyne, Rachel L., Ilham, Marie, Francine, Claude, Catherine, Marie, Frédéric, Franck, Valérie, Geneviève et Alain.

Juliette Dieusaert, présidente de l'AFAF, et son conseil d'administration, qui nous ont permis de nous inspirer de leur travail similaire déjà réalisé sous forme d'un classeur disponible sur leur site (www.ataxie.com).

Claire Déat, directrice de la MDPH des Deux Sèvres et Brigitte Melotto-Corbet de la CPAM de Toulouse pour leur textes ressources sur la prise en charge médicale et sur les MDPH.

« Que tous en soient chaleureusement remerciés au nom de tous les malades, leurs familles et accompagnants. MERCI, 1000 FOIS MERCI, pour votre générosité et gentillesse.

Si ce livret d'accueil permet aux lecteurs de mieux comprendre nos maladies et les aide à mieux les vivre, il aura atteint son objectif et ce sera le meilleur des remerciements que vous donnerez aux différents contributeurs à sa réalisation. Merci ».

Hubert Boeuf