

## La recherche, pourquoi j'y crois !

“ Les responsables de nos centres de référence, les neurologues que nous consultons et les responsables de CSC, tous nous parlent continuellement de la recherche. Nous en avons assez de ce refrain que nous entendons depuis dix ans et... toujours rien.

Nos maladies continuent de progresser, et toujours zéro médicament, zéro traitement qui nous guérisse définitivement. Malgré cela, JE CROIS ! Je crois que seule la recherche nous apportera les solutions. Ce n'est pas une croyance spirituelle, ma foi en la recherche s'appuie sur des faits.

Croyez-vous que depuis les années 50, les progrès en cancérologie soient le fruit du hasard ? Non, ils sont le fruit d'une collaboration de tous : malades, familles, associations de malades, chercheurs, médecins, entreprises pharmaceutiques, autres collectivités et État. Cette volonté commune a pu assurer le financement des recherches et contribuer à la mise au point de médicaments – notamment grâce à la participation des malades aux essais de nouvelles thérapies –, de méthodes d'investigation, de nouveaux matériels de radiothérapie, d'imagerie médicale, de chirurgie. Tous ensemble, ils ont fait régresser le nombre de cancers mortels.

Ce sont ces faits qui me font croire en la recherche. Avec nos maladies, c'est la même chose. Un neurone du cervelet est mort, nous en sommes certains. Pourquoi est-il mort ? Pour certaines ataxies génétiques, les chercheurs ont constaté une quantité importante de certaine molécule dans la cellule. Quelle est cette molécule ? Est-elle le poison de la cellule ? Si oui, pourquoi et comment ce poison agit-il ? Comment l'empêcher de nuire un peu ou totalement ? C'est ça, le travail des chercheurs : VOIR ce qui se passe, COMPRENDRE ce qui se passe ; puis, TROUVER le moyen de faire régresser la maladie et de la supprimer.

En vingt ans, les recherches sur les ataxies ont bien progressé. CSC ne consacre pas pour rien tous les dons qu'elle reçoit à la recherche ! Je compare souvent la recherche avec le travail d'enquête de la police. Nous aussi, les victimes de la maladie, sommes comme les victimes des malfrats. L'enquête n'avance pas assez vite, mais elle avance, c'est cela le principal. Le plus grave serait de se trouver dans la situation d'absence de recherche, car, à ce moment-là, l'avenir serait identique au présent.

Hubert

”

# LES RECHERCHES



|  |     |
|--|-----|
| 1. Introduction  | 98  |
| 2. Des gènes différents, mais des mécanismes communs   | 101 |
| 3. Exemples de recherches  | 103 |
| 3.1. Les maladies mitochondriales  |     |
| 3.2. Exemples de recherches sur le gène SCA7   |     |
| 3.3. Exemple de recherches sur les ataxies récessives  |     |
| 4. De la banque d'ADN et de cellules à la biocollection  | 108 |
| 5. Le don de cerveaux  | 109 |
| 6. La recherche dans les ataxies de l'enfant   | 111 |
| 6.1. Epidémiologie génétique des ataxies congénitales ou très précoces                               |     |
| 6.2. Analyse d'exome à la recherche de nouveaux gènes d'ataxie ultra précoce                         |     |
| 6.3. Les gènes d'ataxies très précoces : de multiples voies physiopathologiques en cause             |     |
| 7. Comment patients, médecins, chercheurs et modèles <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> se complètent | 114 |
| 8. Tous les moyens sont-ils bons pour guérir ?   | 119 |
| 9. Conclusion  | 121 |

# Les recherches

**Ce chapitre vous donnera un aperçu des recherches conduites depuis la création de CSC pour percer les secrets des syndromes cérébelleux. Il y a eu, depuis, des avancées importantes dans la connaissance des mécanismes de ces maladies, avec des résultats encourageants et de nouvelles hypothèses. Même s'il reste encore beaucoup à faire et à comprendre<sup>1</sup>, même si la prudence et la patience sont de rigueur, c'est indéniablement une nouvelle ère qui s'ouvre à l'heure où les études thérapeutiques se multiplient.**

## 1. Introduction

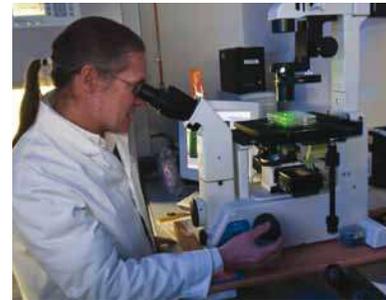
Que savait-on des syndromes cérébelleux en 1995 ? La seule information dont nous étions sûrs était qu'ils provenaient d'une atteinte du cervelet ou de ses connexions entrantes ou sortantes. Depuis, les progrès de la génétique ont révolutionné les connaissances, et notamment permis d'identifier de nombreux gènes dont les mutations pouvaient entraîner un syndrome cérébelleux. Ainsi, si les différentes formes de transmission (autosomique, dominante ou récessive) étaient déjà évoquées, nous parlions peu de transmissions liées au chromosome X pour les ataxies. Le tableau de désignation des classifications des SCA (spinocerebellar ataxia) s'arrêtait à la SCA7 alors qu'il atteint les 49 aujourd'hui. De même, il n'existait qu'une vingtaine de formes récessives contre 300 à ce jour selon les classifications incluant les formes chevauchantes d'autres maladies.

Les différences individuelles pour une même maladie sont telles qu'il était alors possible d'en confondre certaines si l'on se limitait aux seuls signes cliniques initiaux. Désormais et depuis quelques années seulement, l'identification des gènes permet, pour une partie de ces maladies, de confirmer le diagnostic,

sans erreur. C'est un immense progrès ! Cela montre à quel point les connaissances scientifiques étaient limitées à la toute fin du siècle dernier et également tout le chemin parcouru depuis.

C'est sur ce constat de méconnaissance qu'a été créée CSC avec pour première ambition de faire reconnaître les syndromes cérébelleux quelles qu'en soient les origines. Dès le départ, et faute d'aides publiques suffisantes, l'association s'est aussi donnée pour mission d'encourager et de financer des recherches destinées à mieux connaître et comprendre les mécanismes de ces syndromes. Dans cette perspective, à l'image d'autres associations comme l'Association française contre les myopathies (AFM) dont les premiers travaux sur les maladies génétiques ont été réalisés grâce, en particulier, aux donateurs du Téléthon, CSC adressait, dès 1999 et grâce, notamment, aux dons qu'elle avait reçus depuis sa création, son premier appel d'offres aux équipes de recherche se consacrant aux maladies du cervelet. Cela fait 22 ans que CSC finance la recherche sur ces syndromes et contribue à faire avancer la science. Voilà qui représente plus de 850 000 € apportés à 55 projets scientifiques (pour en savoir plus : voir page 127 sur les dons financiers). L'espoir de

l'association était enfin de rompre l'isolement des malades et de les encourager à être acteurs de ces recherches.



*Comprendre la maladie, c'est espérer pouvoir la traiter.*

En 1995, les syndromes cérébelleux sont donc des boîtes noires qu'il s'agit d'ouvrir, d'explorer et d'analyser. Pour agir efficacement sur un mécanisme et atténuer ou supprimer ses effets indésirables, il faut d'abord comprendre comment il fonctionne. C'est le travail des chercheurs et des médecins. Ensemble, ils étudient les syndromes cérébelleux. On distingue trois phases dans leurs travaux, même si elles sont imbriquées et s'alimentent entre elles : la recherche fondamentale, la recherche clinique et la recherche translationnelle.

### • La recherche fondamentale

La recherche fondamentale appliquée aux maladies cherche des réponses à des questions de base, comme : quel est le mécanisme d'une maladie ? Peut-on trouver un gène déficient ? À quoi sert-il ? Ce rôle est-il identique chez toutes les espèces ? Où se trouve-t-il ? Pourquoi ce gène présente-t-il une anomalie ? Pourquoi celle-ci ? À quel moment s'est-elle produite ? Quelle est la conséquence de l'anomalie du gène ? Le gène anormal produit-il moins de protéine ou une protéine anormale ? Comment peut-on s'opposer aux conséquences ? Quelle molécule, quelle stratégie pourrait résoudre le problème ? Etc.

Les questions sont nombreuses et font écho à la révolution des connaissances apportée il y a plus de trente ans par la génétique. Elle a permis d'identifier des anomalies dans la composition des gènes dans de nombreuses maladies, appelées, pour cette raison, les maladies génétiques. Plus récemment, les chercheurs se sont aperçus, qu'en plus des anomalies présentes dans la composition des gènes, leur dysfonctionnement pouvait être aussi causé par des modifications de leur fonctionnement sans que leur composition ne change. Ces modifications sont dites épigénétiques et interviennent de façon normale, physiologique, à tous les âges de la vie et de façon variable, au cours du développement du corps humain. Mais, dans certaines conditions, elles peuvent être excessives et être à l'origine de dysfonctionnements, au même titre que des mutations dans des gènes.

L'épigénétique répond à de nombreux facteurs : âge, histoire individuelle, environnement, etc. En intégrant un très grand nombre de facteurs, l'épigénétique pourrait éclairer la variabilité d'évolution des maladies d'une personne à l'autre, ainsi que la celle des réponses aux traitements. Nombreuses sont les nouvelles questions découlant de l'intégration de ces connaissances scientifiques additionnelles encore partielles.

La recherche fondamentale a besoin d'outils et de matériel. Et notamment de se fabriquer des « modèles réduits » pour certains aspects de son sujet d'étude. Par exemple, des cellules de peau cultivées en laboratoire. Dans le cas des syndromes cérébelleux, ce sont des cellules de cervelet de souris, car il n'est pas envisageable d'en prélever sur un malade. Ces cellules peuvent être saines ou malades. Grâce à elles, un chercheur peut avancer : tester des hypothèses, essayer

des molécules susceptibles de devenir des traitements, etc. Ces modèles susceptibles de reproduire les mêmes défauts de fonctionnement que ceux observés chez les malades sont nécessaires. Il est néanmoins important d'en connaître les limites dans leur capacité à modéliser la situation connue chez l'homme, et ainsi ne pas leur en faire dire plus qu'il n'est possible. De petits organismes comme la drosophile (mouche du fruit) et la souris sont utilisés. Ils sont souvent modifiés génétiquement pour reproduire au mieux les symptômes des maladies.

- **La recherche clinique**

La recherche clinique concerne l'être humain. Elle permet souvent d'établir un premier diagnostic et dirige le patient vers une recherche génétique qui pourra le confirmer ou non. La recherche clinique a pour objectifs de mieux connaître la maladie, d'améliorer la qualité de vie des malades, de trouver de nouvelles méthodes d'exploration (tests diagnostiques, méthodes d'imagerie, méthodes d'évaluation pour les essais de médicaments) et de développer des thérapies. Elle s'appuie sur la recherche fondamentale pour améliorer la connaissance de

la maladie chez l'homme et mettre au point des traitements. La recherche clinique essaie de trouver des réponses à des questions comme : pourquoi certains ataxiques présentent-ils un diabète, une atteinte auditive ou oculaire, une cardiomyopathie, etc., alors que d'autres non ? Pourquoi la maladie débute-t-elle à 5 ans chez certains et à 50 ans chez d'autres ?

Développer des thérapies consiste à mettre en place des essais cliniques sur des patients : essais de médicaments et de thérapies géniques ou cellulaires. Le but des essais est d'établir la fiabilité et l'efficacité d'une substance. Les essais cliniques sont encadrés par des lois et doivent obéir aux règles de bonnes pratiques cliniques.

- **La recherche translationnelle**

Elle est un intermédiaire entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Sa finalité est de mettre en application médicale les résultats scientifiques de la recherche fondamentale. Recherche multidisciplinaire, elle fait intervenir des cliniciens (neurologues, pneumologues, urologues, cardiologues) et des chercheurs qui travaillent dans des domaines variés tels que les ataxies, le cancer, la maladie de Parkinson et les maladies auto-immunes.

## 2. Des gènes différents, mais des mécanismes communs

Même si de nombreux gènes sont impliqués dans les syndromes cérébelleux, la recherche a montré qu'il existait des mécanismes communs entre eux. Une découverte intéressante sur l'une de ces maladies pourra donc être utile à une autre. La SCA7, par exemple, est une maladie génétique dite « à polyglutamine ». C'est-à-dire que le gène muté « bégaye » et répète un trop grand nombre de fois un triplet, ici CAG. La protéine qu'il fabrique est

alors inopérante, car constituée d'une succession anormale d'un acide aminé, la glutamine. Le groupe des maladies à polyglutamine comprend à ce jour les maladies du groupe SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 et DRPLA, mais aussi la maladie de Huntington et le syndrome de Kennedy.

« Les progrès de la génétique ont permis de regrouper de nombreuses maladies à l'apparence disparate, note Pierre Rustin, ancien président du conseil scientifique commun aux trois associations (CSC, AFAF, ASL) et désormais remplacé dans cette fonction par Jamilé Hazan. Avant, seuls les critères physiques, les symptômes

## Des modèles de la maladie

Le qualificatif de « modèle » signifie que les expériences réalisées sur un type particulier d'organisme vivant (mouche du fruit, souris, poissons, vers, levures) peuvent parfois donner des résultats généralisables au-delà de l'espèce considérée.

### Comment est-ce possible ?

Les patrimoines génétiques de toutes les espèces vivantes ont de nombreuses similitudes entre eux, dans leur nature comme dans leur organisation. Par exemple, les gènes responsables des principes biologiques fondamentaux comme les processus de développement (croissance), de régulation (température du corps), de métabolisme (utilisation des aliments), etc. ont été largement conservés au cours de l'évolution et sont en partie communs à toutes les espèces. Ainsi, l'homme et la mouche ont le même gène sélecteur de l'œil. C'est-à-dire que le gène responsable de l'information « Ici il y aura un œil » est le même entre ces deux espèces, même si l'œil humain n'a rien à voir avec celui d'une mouche. Pour autant, similitude ne signifie pas identité et passer des résultats obtenus sur un « modèle » à l'homme soulève souvent de nombreuses questions et requiert de nombreuses étapes. « Soigner » une mouche ou une souris modèle n'est pas soigner les malades, d'où le temps entre les avancées de la recherche et la traduction concrète pour les malades, un décalage vécu comme bien trop long autant par les patients que les scientifiques.

Aujourd'hui, les chercheurs en France disposent de modèles animaux (souris, mouches, poissons, vers, levures) principalement pour les formes SCA28, SCA7 et SCA3 mais aussi DRPLA, ADCK3 et ataxie de Friedreich, chez lesquels des médicaments, dont certains déjà utilisés pour d'autres maladies, sont à l'essai. D'autres pistes sont étudiées en parallèle. Les chercheurs en Europe et ailleurs, aux États-Unis, en Asie, etc. ont aussi développé des modèles de ces maladies chez différents animaux. Ils sont complémentaires et font l'objet de collaborations scientifiques internationales.

## Plus de recherches sur le gène SCA7 ?

Les études sur la SCA7 ont été soutenues à plusieurs reprises par CSC et ce, pour diverses raisons. D'abord, le gène responsable de SCA7 (l'un des tous premiers gènes d'ataxie) a été identifié par deux équipes françaises reconnues au plan international (à la Pitié Salpêtrière, à Paris, et à Illkirch-Graffenstaden, près de Strasbourg). Elles ont ainsi été parmi les premières à développer les outils (comme les modèles mouche et souris) nécessaires pour comprendre cette maladie. Par ailleurs, la SCA7 s'accompagne d'une perte de la vision liée à la dégénérescence des neurones de la rétine dont le tissu est composé de cellules très proches des neurones du cervelet. La rétine de l'œil représente de fait pour les chercheurs un modèle intéressant pour comprendre les mécanismes de la maladie. Enfin, SCA7 a plusieurs points communs avec d'autres ataxies telles SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA17 et DRPLA. Par conséquent, comprendre ses mécanismes aide à comprendre ceux responsables de ces autres ataxies.



visibles étaient disponibles pour comprendre ce à quoi nous avions affaire. Grâce aux nouvelles descriptions génétiques de ces maladies, nous pouvons les regrouper en s'intéressant à leurs processus communs. C'est pour cela que les trois associations ont le même conseil scientifique. Dans les trois cas, on traite quasiment des mêmes préoccupations. Ces maladies sont des atteintes neurologiques qui touchent, en simplifiant, le même type de cellules, celles du cerveau. Des mécanismes voisins, dans les mêmes cellules, avec des techniques identiques à mettre en œuvre d'un point de vue thérapeutique font qu'un même candidat médicament pourra être testé pour les trois. Donc, toute découverte faite pour l'une de ces maladies en sera aussi une pour les autres. Nous sommes dans un même grand chapitre de maladies. Et nous pouvons même aller plus loin : chaque maladie, aussi rare soit-elle, fait partie d'un ensemble plus vaste. Beaucoup d'ataxies sont en effet des maladies mitochondriales (avec pour point commun que les mitochondries

fonctionnent mal), au même titre que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou certaines formes de cancer... ce qui fait que ces maladies mitochondriales ne sont plus rares. »

On peut citer comme exemples de mécanismes communs trouvés dans les paraplégies spastiques et les ataxies, une série de mutations dans des gènes codant pour des acteurs de la dégradation dans la cellule. Il s'agit des gènes d'ataxie SCA29 et SCA15 ainsi que le gène ERLIN2 qui donne une paraplégie spastique lorsqu'il est muté, mais aussi le gène récemment identifié RNF170 qui fait le lien entre ces maladies, puisque les patients mutés dans ce gène ont une ataxie spastique. C'est aussi le cas pour les gènes SPG7 et SACS pour lesquels les patients mutés ont à la fois une ataxie et une paraplégie spastique. D'ailleurs, le gène SPG7 code pour une protéine de la mitochondrie (usine énergétique de la cellule) et travaille avec une autre protéine qui, lorsqu'elle est mutée, donne une ataxie (la SCA28). Etudier les gènes en cause dans différentes

maladies va donc être utile à toutes.

Par ailleurs, si le réseau SPATAX a un peu initié ce fonctionnement il y a 20 ans, la grande majorité des recherches faites aujourd'hui sur ces pathologies rares s'inscrit dans des réseaux de recherche européens et internationaux. Cette mutualisation des savoirs et des compétences, cette ouverture des frontières, ce partage des approches, expériences, technologies et informations sont essentielles dans ce contexte particulier d'étude de maladies neurologiques rares, où, par définition, les cas sont (très) peu nombreux. Ces collaborations permettent de rassembler un plus grand nombre de patients, pouvant permettre d'expliquer, notamment, les différences entre ceux porteurs d'une même anomalie génétique et d'accélérer l'identification de nouveaux gènes, et, avec elle, la recherche de traitement. Avancées beaucoup plus rapides que si chacun restait dans son coin. Ce qu'illustre parfaitement Alexandra Durr : « nous avons identifié le gène de SCA25 il y a 15 ans mais ce n'est que très récemment que nous avons trouvé une deuxième famille concernée via une équipe australienne. Il faudrait d'ailleurs en trouver une troisième. Dans ces maladies, ne pas travailler en réseau n'a pas de sens et c'est ainsi que nous allons continuer à avancer ».



### 3. Exemples de recherches

#### 3.1. Les maladies mitochondriales

Certaines ataxies sont dues à une mutation de l'ADN mitochondrial qui induit d'office un dysfonctionnement des mitochondries ou d'un gène nucléaire dont le produit est adressé aux mitochondries : on parle de maladies mitochondriales. C'est pourquoi, dans de nombreuses ataxies, on constate un dysfonctionnement des mitochondries, ces petites unités présentes dans toutes les cellules de l'organisme et responsables de la production d'énergie. 2 000 des 20 000 gènes humains sont nécessaires pour construire une mitochondrie et assurer son bon fonctionnement, soit environ 10 % du génome humain. Le corps met les moyens pour les construire, traduisant peut-être l'importance de leur rôle.

Quelle est donc leur fonction exacte ? Une mitochondrie est une sorte de chargeur de batteries. Une cellule possède un grand nombre de « molécules batteries », qui, lorsqu'elles sont déchargées, sont appelées ADP (pour « adénosine diphosphate »). La mitochondrie utilise l'oxygène présent dans la cellule – apporté grâce à la respiration – pour recharger les molécules d'ADP. Elles sont alors appelées ATP (pour « adénosine triphosphate »). Les molécules d'ATP vont aller libérer leur énergie partout dans la cellule pour réaliser toutes les réactions biochimiques nécessaires. Elles sont donc à la fois le lieu de stockage et le moyen de transport de l'énergie. Mais en réalité, le rôle des mitochondries est bien plus vaste et compliqué. Un exemple qui ne met pas nécessairement l'ATP en cause ? « Si la mitochondrie travaille mal, l'oxygène qu'elle n'utilise pas pour faire de l'ATP va servir à un autre usage, explique Pierre Rustin, directeur de recherche au CNRS dans l'équipe Inserm-Université Physiopathologie et thérapie des maladies mitochondriales,

## Des réseaux pour mieux combattre nos maladies : l'exemple de SPATAX



Quand le réseau Spatax (Spastic Paraplegia and Cerebellar Ataxia\*) a été créé en 2001 par les professeurs Alexandra Durr et Chantal Tallaksen, l'objectif était de rassembler et de coordonner les moyens de recherche de ces deux types de maladies rares : les ataxies cérébelleuses et les parapariésies spastiques ou paraplégies spastiques. Elles résultent en effet toutes deux d'altérations de la moelle épinière et/ou du cervelet et sont souvent associées dans leurs formes complexes. Elles sont diagnostiquées dans les mêmes centres cliniques et étudiées selon des protocoles de recherche similaires.

Ce réseau, dont la particularité est de réunir des chercheurs et des cliniciens, certains ayant même les deux casquettes, n'a cessé de grandir depuis. En 2020, il comptait 69 équipes venant de 30 pays et des 5 continents, et continue à se développer. Grâce à lui, les équipes de recherche membres ont rassemblé le plus grand nombre au monde de familles et de cas sporadiques présentant ces pathologies et mené à bien plusieurs projets d'envergure : création d'une base de données cliniques et génétiques, distribution d'ADN aux laboratoires participants, identification de nouveaux gènes, essais précliniques...). A La Pitié-Salpêtrière, cela représente plus de 6 000 familles.

Le réseau partage ses avancées en se réunissant tous les 2-3 ans. CSC, très impliquée dans la recherche fondamentale et qui a soutenu Spatax pendant plusieurs années à hauteur de 42 000 €, est présente à ces rassemblements qui sont autant d'occasions d'échanger avec les chercheurs sur les résultats les plus récents et de partager ensuite ces informations avec les adhérents. CSC, et les associations de patients en général, sont en outre de précieux relais pour aider les chercheurs à recruter des participants pour leurs études. Ce réseau fait d'ailleurs des émules puisqu'a été récemment créé, dans le même esprit que Spatax et à l'échelle mondiale, le consortium Ataxia Global Initiative, dans lequel Alexandra Durr est également présente. De façon plus générale, ces maladies imposent de travailler en réseau pour avancer. C'est le cas avec Spatax, mais aussi avec l'ICM (Institut du cerveau), le Centre de référence neurogénétique BrainTeam ([www.brain-team.fr](http://www.brain-team.fr)), l'ICRIN (un nouveau réseau d'excellence apparu en 2019 au sein de La Pitié Salpêtrière) qui permettent aux cliniciens, chercheurs, médecins de travailler main dans la main, dans un esprit collaboratif en adéquation avec la réalité des maladies rares.

\* Paraplégie spastique et ataxie cérébelleuse. Affection héréditaire autosomique rare et évolutive, la paraplégie spastique se caractérise par une diminution de la force des jambes.

dirigée désormais par Malgorzata Rak, membre du Conseil Scientifique. *Des molécules très réactives appelées "radicaux libres" vont être produites et semer le désordre partout dans la cellule. En principe, la cellule est capable de se défendre, mais dans le cas de l'ataxie de Friedreich, par exemple, ces défenses ne se mettent pas en place, les cellules finissent par dégénérer. Une partie des recherches du laboratoire est consacrée à comprendre pourquoi. »*

Dans le cas des maladies mitochondriales, le fonctionnement des mitochondries est affecté avec des conséquences possibles extrêmement diverses. En effet, les mitochondries produisent l'ATP, mais utilisent aussi l'oxygène, brûlent les constituants des sucres et des graisses que nous consommons, régulent pour partie le fer, le calcium dans les cellules, peuvent induire la prolifération (cancer) ou la mort (atrophie) des cellules... Les effets d'une atteinte du fonctionnement mitochondrial sont donc très complexes. En outre, ces conséquences varient selon les organes. Leur dysfonctionnement peut parfaitement être secondaire à une anomalie survenant ailleurs dans la cellule, par exemple dans le noyau. Secondaire, mais central dans la maladie. Bien sûr, toutes les maladies neurologiques ne sont pas mitochondriales, mais elles sont très nombreuses à impliquer les mitochondries. D'où l'émergence d'une intense activité de recherche dans cette direction à travers le monde. Cependant, bien souvent, l'origine du mauvais fonctionnement des mitochondries reste à trouver, ce qui n'empêche pas de commencer à trouver des paradés.

Face à une maladie génétique, nous pourrions penser qu'il serait plus efficace de prendre le mal à sa racine et ainsi de restaurer le gène fonctionnel. Voilà qui est facile à dire mais extraordinairement délicat à faire dans l'immense majorité des cas. Néanmoins,

malades et chercheurs sont pleins d'attente vis-à-vis d'une telle approche. Certains succès sur des modèles, ou pour des maladies particulières (les enfants bulles), sont porteurs d'espoir, mais le chemin est encore long et incertain. Aussi est-il préférable de développer toutes les approches possibles.

### Les perspectives de traitement pour les maladies mitochondriales

- **Utilisation d'antioxydants**  
On a vu l'importance possible des radicaux libres dans les maladies mitochondriales. Une molécule dite « antioxydante » a la capacité de piéger (on pourrait dire « consommer ») ces molécules toxiques qui peuvent dériver de l'oxygène. Dans une cellule, l'essentiel des radicaux libres est produit par les mitochondries et peut être neutralisé par les antioxydants. L'idée est d'empêcher la maladie d'évoluer, au moins de la freiner. De nombreuses molécules antioxydantes sont en cours d'essai.

- **Inciter la cellule à produire plus de mitochondries et de système antioxydant**  
Des molécules ont la propriété d'inciter la cellule à produire plus de mitochondries, même si celles-ci sont peu efficaces, avec tout leur équipement antioxydant. Le but est encore, ici, de tenter de déplacer l'équilibre vers une plus grande production d'ATP, vers un seuil acceptable. Depuis 2010, des patients atteints d'ataxie de Friedreich testent un antidiabétique qui permet de produire plus de mitochondries dans les cellules. Des patients atteints de SCA3 ont fait une demande pour pouvoir le tester également. « *Les résultats (toujours non publiés) montrent des réponses variables selon les personnes, confie Pierre Rustin. Ces molécules sont censées ralentir la maladie et donc par définition, un éventuel effet sera long à mettre en évidence. Pourtant, dès maintenant,*

*nous avons appris qu'elles ont un effet limité à certaines personnes, ce qui rend l'interprétation des essais très délicate. D'autres molécules devront donc être trouvées.»*

#### • Traiter le gène directement

Pour guérir une maladie génétique, il est tentant d'essayer de remplacer le ou les gènes déficients. « *Même si cela n'a pas encore fonctionné dans les maladies mitochondriales et qu'il y a eu beaucoup de problèmes, remplacer le gène défectueux est, dans le principe, toujours possible*, reconnaît Pierre Rustin. *La technique de la thérapie génique évolue. Des chercheurs de l'Institut de la vision avec qui nous travaillons sont récemment parvenus à soigner des problèmes oculaires chez l'animal par thérapie génique. L'idée la plus folle est d'introduire le gène d'un organisme marin qui produit naturellement un outil capable d'éviter la "surchauffe" et la production de radicaux libres dans la mitochondrie. On soigne actuellement des cellules humaines et des mouches malades de cette façon. Il est tout à fait possible que les animaux aient eu un jour cette capacité et l'aient perdue car elle était devenue inutile.»*

#### Observer, faire des hypothèses, expérimenter

Observer, faire des hypothèses, expérimenter, intégrer au plus vite des connaissances qui sans cesse évoluent, voilà le cycle qui se répète pour les chercheurs pour comprendre les mécanismes et avoir des idées pour résoudre les problèmes. Des essais sur des cellules malades tout d'abord, puis sur des organismes entiers (insectes, petits animaux), puis avec des personnes malades, pour qu'un jour un traitement puisse être mis au point. « *Nous n'en sommes plus à mettre des noms sur des gènes déficients*, rappelle Pierre Rustin. *Nous sommes désormais dans une phase plus avancée, l'étude des mécanismes à l'œuvre*

*dans ces maladies. Et si l'une des connaissances de ces maladies rares progresse, les autres suivront. Pour cette raison, il est important de bien comprendre des processus qui peuvent sembler globaux ou généraux.»*

#### 3.2. Exemples de recherches sur le gène SCA7

L'ataxie SCA7 fait partie des ataxies de transmission dominante. C'est la seule à s'accompagner d'une atteinte oculaire. Des cellules de la rétine dégèrent. Le noyau de ces cellules est anormal, beaucoup plus gros et moins dense que le noyau d'une cellule saine dans lequel l'ADN est « compacté » au sein d'une structure appelée « chromatine ». La chromatine se « décompacte », et avec elle l'ADN, à certaines occasions rendant l'ADN accessible à des molécules contrôlant l'expression des gènes. Dans le cas des cellules de la rétine, l'ADN reste bloqué en position décompactée, ce qui permet peut-être à des gènes de produire des protéines indésirables ou en trop grande quantité, entraînant la mort de ces cellules. La protéine produite par le gène de SCA7, nommée ataxine-7, fait partie d'un groupe de protéines (appelé « complexe hSAGA ») responsable du compactage de la chromatine. La mutation du gène SCA7 serait responsable d'un dysfonctionnement, ou l'absence de hSAGA, et expliquerait les anomalies observées dans la rétine.

En 2015, l'association CSC a soutenu l'équipe du Dr Yvon Trottier à l'IGBMC à Illkirch-Strasbourg pour le développement et la caractérisation d'un nouveau modèle souris de l'ataxie spinocérébelleuse de type 7 (SCA7). Les travaux de l'équipe ont montré que ce nouveau modèle récapitulait mieux que les modèles anciens l'ensemble des symptômes cliniques qui affectent les patients SCA7, notamment les défauts de coordination motrice et de

vision. Grâce à ces premiers résultats, l'équipe de l'IGBMC a ensuite pu joindre un consortium intéressé à caractériser de façon plus sophistiquée des modèles souris et de rat de SCA3, SCA7 et de la maladie de Huntington. Ce consortium regroupait outre l'équipe de l'IGBMC, des équipes portugaise, allemande, italienne et suisse et leurs travaux ont été soutenus par une subvention européenne de 2016-2019. La description complète du nouveau modèle SCA7 par l'équipe d'Yvon Trottier est aujourd'hui disponible sur une plateforme de libre accès sur internet ([www.researchsquare.com/article/rs-27474/v2](http://www.researchsquare.com/article/rs-27474/v2)), et elle fait l'objet d'un article actuellement soumis pour publication dans un journal de réputation internationale. Étant donné les avantages de ce modèle, des équipes françaises et américaines en ont déjà fait l'acquisition pour tester des stratégies thérapeutiques pour SCA7. Enfin, l'équipe d'Yvon Trottier est aussi à l'œuvre, de nouveau au sein d'un consortium européen, pour tester une stratégie thérapeutique qui pourrait s'appliquer non seulement à SCA7 mais aussi d'autres SCAs (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 et SCA17) faisant partie de la même famille. Ainsi, la subvention CSC-2015 a-t-elle servi de tremplin à l'équipe de l'IGBMC pour obtenir d'autres financements au sein de consortium européen.

#### 3.3. Exemple de recherche sur les ataxies récessives

L'équipe de Michel Koenig, professeur de génétique à la faculté de médecine de l'université de Strasbourg jusqu'en 2013 et de l'université de Montpellier depuis, s'efforce de comprendre les mécanismes moléculaires des ataxies récessives. Leur approche ? Identifier des gènes responsables de cette maladie (16 gènes identifiés par l'équipe depuis 30 ans) et appliquer ces découvertes à leur diagnostic moléculaire dans le cadre de la génétique médicale hospitalière.

Dans un petit nombre de cas, l'identification du gène défectueux a permis de proposer un traitement (ataxie par déficit héréditaire en vitamine E et ataxie par déficit héréditaire en coenzyme Q10). « Le point majeur des avancées liées à l'identification des gènes d'ataxies est la découverte d'un chevauchement complexe des ataxies héréditaires avec de très nombreuses autres maladies neurodégénératives dont les maladies métaboliques, les paraplégies spastiques, les leucodystrophies, les chorées-dystonies, les ataxies congénitales, les encéphalopathies épileptiques, ... pour ne citer que les principales » résume le Pr Koenig. Dans le cadre du diagnostic hospitalier, son équipe analyse plus de 500 gènes impliqués dans ces maladies grâce à la technologie du séquençage haut débit et à des outils bio-informatiques sophistiqués, et, par des méthodes plus classiques, six gènes d'ataxies dues à des expansions de répétitions tri- ou penta-nucléotiques (les mutations par expansion ne sont en effet pas efficacement identifiées par séquençage haut débit). Cette approche, soutenue par CSC en 2020, permet d'établir le diagnostic moléculaire dans environ la moitié des cas analysés et d'inscrire les cas non-résolus dans un programme d'identification de nouveaux gènes de maladies héréditaires. La Dr Dorra H'mida, médecin et étudiante en thèse de sciences dans



l'équipe de Michel Koenig, a été soutenue par CSC en 2007. Dans le cadre de son travail, elle a identifié, en collaboration avec l'équipe norvégienne du Dr Torunn Fiskerstrand, le gène du syndrome PHARC (polyneuropathie, hypacousie, ataxie, rétinite pigmentaire et cataracte, Am. J. Hum. Genet 2010). Le gène muté code une enzyme (une alpha-beta hydrolase) impliquée dans la dégradation de différents lipides, dont les cannabinoïdes endogènes. Cela ouvre des perspectives pour le traitement de cette affection rare.

Le Dr Mathilde Renaud, médecin et étudiante en thèse de sciences en codirection entre les équipes des Prs Mathieu Anheim (Strasbourg) et Michel Koenig (Montpellier), a également bénéficié du soutien de CSC en 2016. Elle a participé à la découverte du gène WWOX impliqué dans l'ataxie spinocérébelleuse récessive de type 12 (SCAR12) et a caractérisé sur le plan clinique et moléculaire de grandes séries de patients atteints d'ataxies récessives rares, telles que l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1, JAMA Neurol. 2018), l'ataxie spinocérébelleuse récessive de type 10 (SCAR10, JAMA Neurol. 2014) et l'ataxie par atteinte peroxisomale touchant le gène PEX10 (PBD6B, J. Neurol 2016). « Au cours de son travail de thèse, le Dr Renaud a développé un programme informatique avec le Pr Anheim qui permet de pronostiquer et de classer les gènes les plus probablement impliqués chez un cas d'ataxie récessive en fonction de données cliniques et paracliniques du patient. Le but est qu'il serve d'aide au diagnostic de ces maladies (Ann. Neurol. 2017) » décrit le Pr Michel Koenig. Plusieurs projets de recherche à Strasbourg et à Montpellier sont actuellement en cours pour valider, en rétrospectif et en prospectif, l'intérêt de cet algorithme baptisé RADIAL (pour Recessive Ataxias ranking differential Diagnosis ALgorithm) en pratique clinique courante.

Depuis 2020, les ataxies héréditaires font partie des indications recevables dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025). Ceci veut dire que les patients sans diagnostic moléculaire ainsi que leur deux parents (analyse dite « en trio ») peuvent bénéficier du séquençage de leur génome complet afin d'élucider la cause de leur maladie. Si la/les variations potentiellement pathogènes touchent un nouveau gène, cette analyse entre dans le cadre de la recherche. Pour être éligible à un séquençage du génome sur l'une des deux plateformes nationales (Séquoia, Paris, et AURAGEN, Lyon), le dossier doit être validé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dite « d'amont » et le patient et ses parents doivent être re-prélevés au niveau sanguin. Peu de patients ont pu bénéficier de cette analyse jusqu'à présent, car le protocole d'analyse des données génomiques n'est pas encore complètement établi (réunion de concertation pluridisciplinaire dite « d'aval »), mais 2021 devrait être l'année de montée en puissance des diagnostics par séquençage génomique.

#### 4. De la banque d'ADN et de cellules à la biocollection

Lorsqu'une personne présente les symptômes d'un syndrome cérébelleux ou une paraparésie spastique et que le diagnostic clinique a été posé par un neurogénéticien, il est important de pouvoir déterminer le type exact du syndrome. À ce stade, il existe deux possibilités. Première option : réaliser un test de diagnostic génétique dès lors que les symptômes font penser à un type de syndrome cérébelleux dont le gène responsable est connu et que le test génétique a été développé pour une utilisation en routine, et est ainsi pratiqué dans certains hôpitaux comme une simple analyse de sang. Il est alors possible de connaître rapidement et avec

précision le nom de la maladie. C'est le cas avec les SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 et DRPLA. Le patient signe un consentement de diagnostic et son prélèvement sera traité et analysé par un laboratoire hospitalier spécialisé. Seconde option : si les symptômes font penser à un syndrome cérébelleux dont le gène n'est pas connu, ou bien est connu mais qu'il n'existe pas de test génétique utilisable car ce sont des ataxies très rares, le patient peut alors participer à un programme de recherche sur les ataxies. Cela se fait généralement en association avec une banque d'échantillons biologiques.

Créée en 1990 par les professeurs Yves Agid et Alexis Brice et la professeure Alexandra Durr, la banque d'ADN et de cellules de l'Institut du cerveau (ICM) a justement été créée pour recueillir et conserver les matériaux de prélèvement des familles, des malades, des contrôles, soit en phase de recherche, soit en phase de diagnostic. Elle a évidemment beaucoup évolué en 30 ans. Aujourd'hui en effet, ADN, ARN, sérum, plasma, urine, liquide céphalorachidien, biopsie de peau font partie des échantillons prélevés, de telle sorte que l'on parle désormais plus largement de biocollection. La liste devrait d'ailleurs encore s'allonger dans les années à venir, s'adaptant ainsi aux besoins évolutifs des chercheurs et aux progrès de la science.

Tous les matériaux issus de ces prélèvements sont précieusement conservés, traités et confiés aux chercheurs pour leurs travaux : identifier un nouveau gène, étudier le rôle des protéines correspondant à ces gènes (grâce aux globules blancs, par exemple), déterminer les biomarqueurs pour suivre l'évolution de la maladie (très utile pour évaluer l'efficacité d'un traitement) etc. 20 000 échantillons sont à ce jour conservés à la biobanque de l'ICM et cela croit tous les jours. D'autant que les personnes déjà présentes dans la base sont prélevées à nouveau, ce qui

permet d'avoir des informations tout au long de l'évolution de la maladie.

La biobanque est ainsi un maillon indispensable de la chaîne de la recherche, entre les cliniciens qui rencontrent les patients et font les prélèvements et les chercheurs qui analysent les échantillons pour comprendre les pathologies. En y participant, les patients entrent dans cette chaîne, participent à la recherche. Leur intérêt ne s'arrête pas là. Ils peuvent bénéficier d'analyses hors routine pouvant aboutir à l'identification du gène muté responsable de leur maladie. Les prélèvements des malades atteints d'une ataxie inconnue sont très utiles pour étudier leur pathologie. En outre, le jour où un nouveau gène est découvert, si les symptômes cliniques associés à cette forme correspondent à leur pathologie, ils sont automatiquement testés sur ce gène.

Cette plateforme technologique s'avère tout aussi essentielle que les plateformes de neuroimagerie IRM (CENIR - Centre de NeuroImagerie de Recherche) de l'ICM ou encore la collection de cerveaux Neuro-CEB également installées dans les locaux de l'ICM, permettant ainsi de procéder à tous les examens cliniques nécessaires sur place et d'offrir ainsi aux chercheurs une grande autonomie et des outils de pointe.

#### 5. Le don de cerveaux

CSC finance pour partie la banque de cerveaux issus de dons *post mortem*. « Pour les chercheurs, c'est le seul moyen d'observer la morphologie des syndromes cérébelleux, explique Charles Duyckaerts, chef de service de neuropathologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière administrateur médico-scientifique de l'association Neurologie-Collection d'échantillons biologiques (Neuro-CEB). Nous pouvons étudier les lésions associées à la maladie, détecter et analyser des corps

étrangers dans les cellules du cervelet, comme les inclusions nucléaires découvertes dans les années 1990. Nous pouvons également valider des hypothèses émises par la recherche fondamentale, comme une possible accumulation de fer dans les cellules, etc. Les modèles animaux nous donnent accès à des processus dynamiques, la création des inclusions dans le cervelet de l'animal, par exemple, tandis que les cerveaux nous révèlent l'état réel du cervelet du patient. Les deux approches

sont indispensables et se complètent. »

Pour confirmer un diagnostic, permettre une description la plus fiable possible des conséquences de la maladie sur le cerveau et le cervelet, mais aussi pour aider à en comprendre les mécanismes, CSC invite ses adhérents à faire don de leur cerveau pour la recherche médicale. Dans ce contexte, l'association prend en charge les frais de prélèvement, de stockage et de conservation des organes et tissus.

### Où en est la recherche ? Et demain ?

Aujourd'hui, les chercheurs comprennent mieux les maladies. « L'identification des gènes n'est cependant pas terminée et de nombreuses familles restent sans diagnostic. A l'heure actuelle, dans les formes d'ataxie dominantes, nous en sommes à SCA49. Nous identifions des gènes tous les jours et l'enjeu est de s'assurer que le variant identifié est bien le bon. Nous continuons ainsi à trouver les causes génétiques de ces maladies rares, parfois laborieusement car les motifs répétés sont très difficiles à repérer » précise Alexandra Durr.

Que les voies physiopathologiques perturbées dans certaines de ces maladies soient désormais connues permet désormais d'imaginer des traitements. L'évolution des techniques offre également de nouvelles perspectives, notamment sur le développement de la thérapie génique. Les chercheurs conduisent des études de suivi d'évolution de la maladie sur des personnes qui en sont porteuses sans l'avoir déclarée et d'autres, qui sont symptomatiques. Ces analyses sont un préalable aux études thérapeutiques qui commencent à émerger pour certaines ataxies.

Depuis deux ans en effet, nous sommes passés à l'ère thérapeutique, ce qui constitue une incroyable avancée et ouvre une période pleine d'espoir, même si le chemin sera assurément encore long. « Nous nous orientons vers une médecine très personnalisée s'appuyant sur la cause génétique précise de telle ou telle maladie » énonce la neurogénéticienne qui participe à plusieurs projets de thérapie par la technique de l'ARN anti-sens, dont les premiers essais dans la maladie de Huntington ont toutefois dû être interrompus (forte dose). L'idée de cette approche anti-sens, qui remonte pourtant à 1978 mais qui s'accompagnait alors d'effets secondaires trop importants car les technologies n'étaient pas assez avancées, est de bloquer la transcription de certains gènes et donc, d'empêcher la reproduction de la protéine toxique. Son avantage par rapport à d'autres stratégies thérapeutiques est ainsi d'agir en amont, permettant d'envisager réussir à ralentir l'évolution de la maladie. « Nous commençons avec SCA 7 et les SCA avec expansion à polyglutamine, comme SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 et SCA17 » détaille Alexandra Durr qui loue l'apport essentiel et l'enthousiasme des associations de patients dans cette recherche qu'elle perçoit comme participative. En particulier, en ce moment, où il va y avoir un besoin de patients pour participer à ces nouveaux essais thérapeutiques et écrire ensemble un nouveau chapitre de l'histoire des syndromes cérébelleux.

### Contacts

La banque d'ADN et de cellules fait partie du centre de recherche de l'Institut du cerveau (ICM), spécialisé dans la recherche sur les maladies neurologiques et psychiatriques.

Banque d'ADN et de cellules

Inserm U1127

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière  
CRB-Bâtiment Roger Baillet (Hors-loge)

83 Boulevard de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

<https://banqueadn.institutducerveau-icm.org>

Contact : [sylvie.forlani@upmc.fr](mailto:sylvie.forlani@upmc.fr)

Le CENIR (Centre de NeuroImagerie de Recherche) est entièrement dédié aux neurosciences intégratives, cognitives et cliniques chez l'homme normal et malade. Il a pour objet de fournir un plateau technique d'imagerie et d'exploration humaine de haute qualité.

<https://cenir.institutducerveau-icm.org/le-cenir/>

CSC a créé, au sein de la biobanque Neuro-CEB, une collection spécifique « syndromes cérébelleux neurodégénératifs » avec un conseil scientifique chargé d'attribuer des échantillons aux chercheurs.

Vous trouverez de plus amples informations sur le don de cerveaux *post mortem* dans le chapitre dédié à ce thème page 130.

### 6. Recherche clinique et enfants atteints de syndromes cérébelleux sans cause connue

Certaines ataxies touchant adultes ou enfants sont bien connues depuis plusieurs années, et ont une cause génétique bien identifiée. C'est le cas de l'ataxie de Friedreich ou de l'ataxie de

Charlevoix-Saguenay. Dans ces pathologies où le gène responsable est connu, la recherche porte sur les mécanismes physiopathologiques qui conduisent d'une protéine anormale ou absente à une atteinte du cervelet.

En revanche, du côté des ataxies très précoces de l'enfant, congénitales ou détectées dans les premières années de vie, les connaissances concernant les causes génétiques étaient très insuffisantes il y a à peine quelques années. Aussi les recherches de plusieurs équipes, dont celle du Centre de Référence des Malformations et Maladies congénitales du Cervelet à l'Hôpital Trousseau où officie le Dr Lydie Burglen, en lien avec l'équipe INSERM U1163 de l'Institut Imagine dirigée par le Dr Vincent Cantagrel, se sont beaucoup orientées vers l'identification des gènes en cause dans ces ataxies, et leur caractérisation.

La première étape a été d'évaluer le nombre d'enfants présentant une ataxie congénitale ou très précoce, et ayant une mutation dans un gène connu, y compris les gènes apparemment rares, qui n'avaient été impliqués que dans une seule famille auparavant. On parle d'épidémiologie génétique des ataxies de l'enfant.

#### 6.1. Epidémiologie génétique des ataxies congénitales ou très précoces

Ce travail a consisté en l'analyse d'une cohorte d'enfants et d'adultes ayant une ataxie avec des signes présents avant l'âge de 2 ans. Une revue exhaustive de la littérature a permis de sélectionner 30 gènes intéressants à étudier. « L'analyse génétique a été réalisée par séquençage haut débit de ce groupe de gènes, que l'on appelle un panel de gènes. Un diagnostic génétique a pu être établi chez 30% des patients. Dans la majorité des cas, il s'agissait de cas isolés dans la famille. 60% des cas se sont révélés être en rapport avec une mutation de novo, c'est-à-dire non retrouvée au niveau de l'ADN des cellules

sanguines des parents, permettant ainsi de donner un conseil génétique très rassurant pour une grossesse future du couple » détaille la généticienne. 25% des cas étaient transmis sur un mode de transmission autosomique récessif, avec un risque de récurrence pour une nouvelle naissance. Enfin, 25% correspondaient à des patients dont un des parents est affecté de la même affection. Dans de très rares cas, la transmission était liée au chromosome X, selon un mode de transmission dans lequel les garçons sont atteints avec une transmission de la maladie par des femmes indemnes dans la famille.

Cette étude a permis de préciser que les gènes les plus fréquemment en cause dans ces formes ultra précoces d'ataxie sont les gènes CACNA1A, ITPR1, SPTBN2, KIF1A, STXBP1 et BRAT1. Constituer des groupes de patients avec des mutations dans un même gène permet des études de corrélation génotype-phénotype, c'est-à-dire de mieux connaître les signes associés à tel ou tel gène ou même parfois telle ou telle mutation. Ces études améliorent la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et permettent donc d'en assurer un meilleur suivi.

Ce travail préliminaire a été la base indispensable pour démarrer l'étape de l'identification de nouveaux gènes ou de gènes qui n'étaient pas connus pour donner une ataxie. En effet, les patients sans mutation à la suite de cette première analyse, étaient naturellement supposés être porteurs d'une anomalie dans un gène nouveau ou inattendu et ont été analysés dans cette seconde phase. Lorsque l'on recherche un gène inconnu, il n'est, par définition, pas possible d'en faire une analyse « ciblée », il faut chercher dans la totalité des gènes d'un patient, 20 à 30 000 gènes, celui qui est responsable. Cette recherche peut se faire en séquençant l'ensemble des gènes d'un patient par analyse de séquençage d'exome\* ou de génome.

## 6.2. Analyse d'exome à la recherche de nouveaux gènes d'ataxie ultra précoce

« Depuis 2011, au laboratoire de Trousseau, nous avons entrepris un important travail de séquençage d'exome. A ce jour [ndrl 2021], nous avons analysé 220 enfants et leurs parents. Le séquençage des parents permet d'augmenter l'efficacité de l'analyse en comparant leur ADN à celui de l'enfant. Nous avons identifié la cause de l'ataxie dans un cas sur deux, certains gènes nouveaux étant encore en cours d'investigation pour certains patients. Quelques patients avaient une mutation dans un des gènes connus au préalable, car exceptionnellement, ces patients n'avaient pas eu l'analyse préalable du panel. Nous avons identifié également des mutations dans des gènes connus mais habituellement associés à d'autres pathologies, notamment plus sévères, comme des encéphalopathies épileptiques (CACNA2D2, STXBP1, BRAT1, etc.). Enfin, nous avons pu identifier de nouveaux gènes, jamais impliqués en pathologie humaine auparavant » résume le Dr Lydie Burglen. Des mutations du gène SKOR2 avaient ainsi été décrites chez la souris, mais pas chez l'homme. Une mutation de ce gène a été identifiée chez un enfant présentant un retard du développement et une ataxie précoce, avec, à l'IRM, une anomalie du cervelet comparable à celle décrite dans le modèle souris (à savoir des anomalies des cellules de Purkinje, les principaux neurones du cervelet).

Dans deux autres familles, ont été trouvées des mutations dans le gène PIGS, impliqué comme d'autres gènes « PIG » dans une voie qui permet d'ajouter une « ancre » à certaines protéines pour qu'elles se fixent à la membrane des cellules.

Des gènes de la famille « EXOSC », protéines intervenant dans la synthèse de l'exosome, un complexe capable de dégrader les ARNs, sont connus depuis

plusieurs années pour être responsables de pathologies cérébelleuses précoces, lorsqu'ils ont mutés : le gène EXOSC3 est responsable d'une ataxie ou d'une hypoplasie pontocérébelleuse, avec atteinte de la corne antérieure de la moelle, les gènes EXOSC9 et EXOSC8 sont également associés à des hypoplasies pontocérébelleuses. Lors de l'investigation des patients par la technique d'exome, des mutations dans deux nouveaux gènes « EXOSC », EXOSC5 et EXOSC7 ont été identifiées. « Grâce à des collaborations internationales, nous avons contacté d'autres équipes ayant identifié des anomalies dans les mêmes gènes, confirmant que leurs patients présentaient également une ataxie, certains étant même porteurs des mêmes mutations que nos patients. Nous avons ainsi pu conclure à la responsabilité de ces gènes dans l'ataxie de ces enfants » se félicite la clinicienne.

Lors d'une analyse d'exome, l'équipe a aussi retrouvé, dans une fratrie de deux enfants atteints d'ataxie, des mutations dans le gène RARS2, connu auparavant comme responsable d'atteintes neurologiques sévères (hypoplasie pontocérébelleuse de type 6), mais jamais incriminé dans les ataxies. Ce gène s'est révélé être présent chez dix des patients suivis, présentant une ataxie très précoce. Certaines mutations étaient communes à plusieurs patients alors que ces variants sont très rares dans la population générale, ce qui est un des arguments en faveur de leur pathogénicité\*. Pour d'autres variants, il a été montré que la mutation entraînait une modification au niveau de l'ARN messager RARS2 (anomalie d'épissage), aboutissant à une protéine anormale. « L'identification de ces nouveaux gènes a permis d'améliorer le diagnostic et le conseil génétique non seulement pour ces familles mais aussi pour d'autres puisque nous avons ajouté ces gènes, ainsi que d'autres nouveaux gènes identifiés par d'autres

équipes internationales, à notre panel « de routine » des ataxies de l'enfant. Ces nouveaux gènes ont permis également d'enrichir les connaissances sur les mécanismes qui conduisent à une ataxie, et de montrer que de multiples voies peuvent être en cause. » Ce travail se poursuit, à Trousseau et dans d'autres laboratoires en France, ainsi que sur les plateformes nationales Sequoia et Auragen, qui permettront de développer des projets de recherche à partir de séquençage de génomes.

## 6.3. Les gènes d'ataxies très précoces : de multiples voies physiopathologiques en cause

L'étude des gènes impliqués dans les ataxies de l'enfant et de leur fonction nous a appris que de multiples voies dans la cellule pouvaient être affectées selon les cas. Un certain nombre de gènes en cause sont des canaux ioniques, c'est-à-dire de véritables canaux qui permettent le passage de molécules telles que le calcium ou le potassium de l'intérieur à l'extérieur de la cellule et inversement, ainsi que vers ou en dehors de sous-compartiments de la cellule. D'autres codent pour des protéines de la mitochondrie, l'usine à énergie de la cellule, ou pour des récepteurs du glutamate, ou d'autres enzymes. Les protéines « EXOSC » sont importantes pour le métabolisme des ARNs, etc. Ces voies métaboliques sont différentes mais interagissent néanmoins, en particulier au niveau des neurones du cervelet : la cellule de Purkinje, le principal neurone du cervelet, est une cible importante de toutes ces mutations, qui peuvent parfois toucher d'autres cellules. « Ces interactions permettent de comprendre pourquoi une recherche faite dans le cadre d'une maladie particulière du cervelet, va pouvoir profiter à d'autres types d'ataxies. De même, des recherches faites pour d'autres maladies, comme par exemple les épilepsies, peuvent apporter des connaissances intéressantes

pour les ataxies, puisque certains gènes ou mécanismes sont parfois communs ou proches » conclut Lydie Burglen.

## 7. Comment patients, médecins, chercheurs et modèles in vitro et in vivo se complètent

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier les causes génétiques d'un grand nombre de maladies héréditaires ou familiales durant les vingt dernières années. Dans le cas des ataxies cérébelleuses dominantes, par exemple, une cinquantaine de gènes en cause ont déjà été identifiés. Les mutations les plus fréquentes sont les expansions de triplets CAG présents dans les gènes SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA 17 et DRPLA.

**Entretien avec Giovanni Stevanin, Directeur de Recherches à l'Institut du Cerveau situé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière**

### **Faut-il continuer à rechercher de nouveaux gènes en cause dans les ataxies dominantes ?**

Beaucoup reste à faire sur les aspects génétiques des ataxies cérébelleuses héréditaires, car, en France, seulement la moitié des cas sont expliqués par les gènes connus ou localisés. En effet, les nouveaux gènes en cause n'expliquent bien souvent que quelques cas. Continuer à rechercher les gènes en cause, c'est pouvoir répondre à chaque patient et sa famille avec la possibilité de proposer un conseil génétique adéquat. C'est également comprendre, par le suivi régulier des patients, chaque forme de la maladie et, à plus long terme, permettre de passer à une étape ultérieure qui est essentielle : inclure ces patients dans des études précliniques si des pistes médicamenteuses se dégagent. De plus, connaître l'anomalie génétique représente un atout indispensable pour comprendre les mécanismes cellulaires mis en jeu par

toutes ces maladies : plus précisément, il s'agit de pouvoir modéliser la maladie et comment tous ces gènes (et les protéines pour lesquelles ils codent) interagissent entre eux (elles). Car, chaque nouveau gène est en effet une pièce de plus du puzzle qui, peut-être, nous permettra de trouver des points communs facilitant la découverte de thérapies capables non pas de cibler une forme unique de la maladie (et donc que quelques patients) mais plusieurs formes à la fois. Cela sera plus rentable et donc plus attractif pour des industries pharmaceutiques.

### **Pourquoi modéliser la maladie ?**

Trouver un variant génétique dans la séquence d'un individu n'est pas toujours une preuve de son implication. Nous avons tous des différences dans notre génome. Il faut donc des éléments biologiques pour prouver son rôle. Tout dépend de la situation. La nature de la mutation peut être informative, notamment si cela entraîne un stop dans la lecture du gène et donc, une absence de protéine produite. Bien souvent, cela provoque un changement mineur d'un composant de la protéine et il n'y a que lorsque la localisation de ce changement est connue pour avoir un impact sur la fonction de la protéine qu'on peut prédire son effet. Dans la plupart des cas, il faut donc introduire l'anomalie dans des cellules ou des animaux pour prouver que la protéine n'exerce plus sa fonction ou n'est plus localisée au bon endroit dans la cellule. De plus, il faut travailler sur la cellule nerveuse (neurone) et il est donc nécessaire de pouvoir reproduire la maladie et suivre les étapes successives qui mènent à la souffrance du neurone et à son dysfonctionnement, voire sa dégénérescence parfois. C'est en comprenant ces étapes que l'on pourra imaginer trouver une stratégie qui puisse interrompre ce processus. Les modèles seront indispensables pour tester des molécules thérapeutiques.

## Les recherches sur le cervelet à Necker-Imagine depuis 2013-2014

Fin 2013, une équipe clinique dédiée aux anomalies cérébelleuses a été créée à l'institut Imagine, pour améliorer les explorations génétiques et ainsi mieux diagnostiquer les patients concernés. Cette équipe réunit des cliniciens de plusieurs services de l'hôpital Necker – les Professeurs Boddaert, Desguerre, De Lonlay et Munnich, le Dr. Rio – et les chercheurs Laurence Colleaux et Vincent Cantagrel. Leur travail a conduit à définir un panel de gènes diagnostic dédié aux anomalies cérébelleuses et à développer un programme de recherche pour étudier ces patients qui, jusque-là, n'étaient inclus dans aucun programme spécifique. Dans ce cadre, et grâce à une collaboration avec un groupe américain (le Gleeson lab, à San Diego), un nouveau gène d'atrophie cérébelleuse et de déficience intellectuelle, le gène SNX14, a pu être identifié en 2015 (1). C'est l'un des gènes les plus fréquemment muté pour les atrophies cérébelleuses précoces d'origine récessive, c'est-à-dire lorsque les deux parents sont porteurs d'une copie mutée du gène et que l'enfant atteint hérite de ces deux copies mutées. Par la suite, plusieurs gènes de pathologie avec anomalies cérébelleuses ont pu être identifiés : RERE, WDR81, CACNA1G, NFASC (...), améliorant ainsi le diagnostic génétique de ces maladies.

« En 2018, lors de l'étude d'une cohorte d'enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux avec atrophie et hypoplasie cérébelleuse, nous avons confirmé la prévalence importante de mutations de novo chez ces patients. Ce type de mutation apparaît chez l'enfant atteint mais n'est pas présente chez les parents. Ce résultat était important car il démontrait que, pour près de la moitié des patients diagnostiqués, il était possible de dire aux familles que le risque de récurrence de la maladie, pour de futurs frères ou sœurs éventuel, était quasiment nul » se félicite Vincent Cantagrel. Des patients porteurs de mutations de novo dans le gène CACNA1G et présentant une encéphalopathie sévère avec atrophie cérébelleuse, déficience intellectuelle ou retard de développement et des signes dysmorphiques ont par ailleurs été identifiés. Ce gène code pour un canal calcique fortement exprimé dans les cellules de Purkinje du cervelet, et connu pour jouer un rôle clé dans l'apprentissage. En effet, une entrée trop grande de calcium dans les cellules pourrait être très dommageable et causer une mort cellulaire. La collaboration avec le groupe de Philippe Lory (à l'IGF, Montpellier) a permis de révéler que les mutations identifiées modifiaient fortement le fonctionnement de ce canal, restant ainsi ouvert bien trop longtemps. L'augmentation de calcium résultante est probablement responsable de la perte de cellules de Purkinje (2). « Ce travail a permis de démontrer qu'utiliser une molécule spécifique de ce type de canaux pouvait, sur des cellules en cultures, corriger l'effet de la mutation. Cette étude est très préliminaire car le chemin sera long avant d'identifier un traitement. Cependant, pour ces patients, il est désormais possible de cibler un mécanisme précis pour tenter de le corriger » poursuit Vincent Cantagrel.

Toujours en 2018, le groupe de recherche a publié un travail dont le but était de comprendre pourquoi le cervelet en développement est particulièrement sensible aux défauts de la N-glycosylation des protéines. La N-glycosylation est une modification indispensable à certaines de nos protéines, qui se fait par l'ajout de sucres sur celles-ci au moment de leur fabrication, dans nos cellules. Pour étudier l'origine de cette sensibilité du cervelet, nous avons généré une souris modèle d'une maladie causée par un dysfonctionnement métabolique touchant la glycosylation, un syndrome CDG. Nous avons ainsi modélisé le syndrome (...)

(...) SRD5A3-CDG, causé par des mutations du gène SRD5A3. Les patients atteints de SRD5A3-CDG ont une déficience intellectuelle, des anomalies oculaires et un symptôme cérébelleux. La souris modèle de la maladie montre une altération de la coordination motrice associée à un volume cérébelleux réduit et des anomalies de développement. Nous avons pu identifier que le groupe de protéines pour lesquelles la glycosylation était anormale comprend des protéines exprimées dans le cervelet qui s'avèrent très importantes pour l'adhésion cellulaire, un processus qui permet aux cellules de s'attacher à un support ou à d'autres cellules et où les sucres jouent un rôle de « colle » moléculaire. Ces protéines, identifiées comme biomarqueurs de la maladie, ont aussi été retrouvées affectées dans des modèles cellulaires humains de cette même maladie (3). Le développement de ce modèle souris et la mise en évidence des protéines altérées est une avancée nécessaire pour tester des approches thérapeutiques.

En 2020, nous avons découvert une nouvelle cause à une maladie appelée hypoplasie pontocérébelleuse. C'est une maladie neurodégénérative périnatale, très rare mais dévastatrice. En collaboration avec les médecins des départements de génétique et de neurologie de l'hôpital Necker-Enfants malades et de l'hôpital Trousseau, nous avons étudié plusieurs familles présentant un syndrome particulier d'hypoplasie pontocérébelleuse et des mutations dans un nouveau gène de maladie, le gène MINPP1. « *En collaboration avec l'équipe d'Adolfo Saiardi (University College London, UCL), nous avons pu étudier les mécanismes biochimiques et cellulaires en cause et qui étaient complètement inconnus pour ce syndrome. L'identification de ces nouveaux mécanismes, liés à une voie biochimique dite des inositol phosphates, ouvre de nouvelles voies pour mieux comprendre ce type de maladie* » conclut Vincent Cantagrel (4).

- 1- Akizu N, Cantagrel V, ..., Gleeson JG. Biallelic mutations in SNX14 cause a syndromic form of cerebellar atrophy and lysosome-autophagosome dysfunction. *Nat Genet.* 2015 May;47(5):528-34. doi: 10.1038/ng.3256. Epub 2015 Apr 6.
- 2- Chemin J, Siquier-Pernet K, ..., Cantagrel V. De novo mutation screening in childhood-onset cerebellar atrophy identifies gain-of-function mutations in the CACNA1G calcium channel gene. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1998-2013. doi: 10.1093/brain/awy145.
- 3- Medina-Cano D, Ucuncu E, ..., Cantagrel V. High N-glycan multiplicity is critical for neuronal adhesion and sensitizes the developing cerebellum to N-glycosylation defect. *Elife.* 2018 Oct 12;7:e38309. doi: 10.7554/eLife.38309.
- 4- Ucuncu E, Rajamani K, ..., Cantagrel V. MINPP1 prevents intracellular accumulation of the chelator inositol hexakisphosphate and is mutated in Pontocerebellar Hypoplasia. *Nat Commun.* 2020 Nov 30;11(1):6087. doi: 10.1038/s41467-020-19919-y.

### **Comment modéliser la maladie ?**

Il existe plusieurs méthodes, et le choix de la méthode dépend de la nature de la mutation et du modèle choisi. On peut choisir d'étudier des modèles cellulaires en culture dans des boîtes maintenues à 37 °C (modèles in vitro) ou de produire un nouvel animal vivant porteur de la mutation, qui peut être soit un mammifère (souris, le plus souvent), soit un poisson vertébré (poisson-zèbre), soit un insecte (mouche drosophile) ou encore un ver (nématode *C. elegans*). Selon le modèle et l'animal, on peut introduire le gène anormal humain dans des cellules en culture ou des œufs, produits de la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule. Dans ce dernier cas, on crée ainsi un nouvel organisme ayant intégré le gène anormal humain, modèle que l'on va pouvoir ensuite étudier. Il faut compter de un à deux ans et environ 10 000 euros pour une souris dite « transgénique ». Dans certains cas, on doit modifier le gène équivalent à celui présent chez l'homme pour y introduire la mutation, ce qui est généralement plus long et délicat.

### **Quels sont les avantages d'un modèle animal ?**

Après la création d'un modèle, son analyse peut nécessiter plusieurs années d'effort et plusieurs étudiants et chercheurs successifs, ainsi que de la chance, parfois... Le coût de l'analyse du modèle est globalement proportionnel à la taille de l'animal et à sa proximité avec l'homme. Ainsi, un modèle souris sera beaucoup plus coûteux à analyser (plusieurs milliers d'euros par mois pour entretenir une lignée) qu'un modèle drosophile ou un modèle in vitro (culture de cellules). De même, le temps nécessaire et les moyens humains requis sont beaucoup plus importants pour un modèle souris (plusieurs années) par rapport à des modèles in vitro (quelques mois). Mais, en contrepartie du temps et des moyens déployés, le rendement est souvent

meilleur dans le cas d'un modèle vivant, alors que les modèles in vitro ne permettent que des réponses à des questions précises. Il faut noter qu'aucun de ces modèles n'est parfait, bien évidemment, mais, si l'on tient compte de leurs défauts, chacun d'eux peut apporter des réponses intéressantes et surtout complémentaires pour la compréhension de la maladie. Ainsi, bien souvent, plusieurs types de modèles sont créés pour une même maladie.

### **Que nous apprend l'étude des modèles ?**

Dans le cas de l'ataxie spinocérébelleuse SCA7, des modèles simples en culture de cellules in vitro ont tout d'abord été utilisés afin de reproduire la maladie (équipe de la Pitié-Salpêtrière, à Paris). Cela a permis de montrer que l'introduction de la mutation SCA7 dans des cellules suffit à recréer un élément majeur de la maladie, à savoir la formation de dépôts de protéines (agrégats ou inclusions nucléaires) dans le noyau des neurones.

Des modèles de souris SCA7 ont été produits à Strasbourg (équipe de l'IGBMC, à Illkirch) et aux Etats-Unis. Ils sont toujours en cours de caractérisation depuis le début des années 2000. Ils ont permis d'étudier ce qui se passe au niveau du neurone, mais également de l'organisme entier. Ces modèles souris sont des outils indispensables et obligatoires pour valider toute idée thérapeutique avant de passer à l'homme. Un modèle de mouche drosophile de SCA7 a également été généré grâce à une collaboration entre l'institut Jacques-Monod et la Pitié-Salpêtrière, et grâce au soutien financier de CSC. Ce modèle a permis de montrer que la diminution de la quantité de protéines anormale produite par le gène SCA7 muté chez la mouche adulte améliore les signes cliniques et la survie. Donc, un traitement visant à bloquer le gène SCA7 ou à dégrader la protéine SCA7 anormale pourrait, en théorie, fonctionner. Comme on savait

que des dépôts anormaux de protéines dans les neurones étaient observés dans une sous-structure du noyau de la cellule - les corps nucléaires -, cela a conduit à un essai préclinique d'interféron (afin de renforcer l'action des corps nucléaires) qui a été mené chez un modèle de souris SCA7 dans l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, avec le soutien de CSC. Les résultats, bien qu'encourageants, n'ont permis que d'améliorer les symptômes chez la souris sans la guérir. D'autres stratégies sont donc testées et notamment l'utilisation de la stratégie antisens sur l'ataxie de type DRPLA (équipe de la Pitié-Salpêtrière) visant à bloquer la synthèse de la protéine toxique, ou des stratégies visant à contrecarrer sa toxicité.

On voit bien, dans ces exemples, que les différents modèles se complètent et se renforcent, ce qui permet ensuite de lancer des projets d'essais thérapeutiques précliniques chez la souris qui soient cohérents et qui respectent le cadre éthique de l'utilisation de l'animal, car s'appuyant sur des données scientifiques solides. Parfois, certaines stratégies n'aboutissent pas mais permettent de rebondir sur d'autres approches. Toutes ces études sont nécessaires et il est important de tester plusieurs hypothèses même si toutes ne seront pas couronnées de succès.

#### **Peut-on se passer des tissus de patients ?**

Comme souligné plus haut, les modèles sont par définition imparfaits, et il est donc toujours indispensable de valider les observations ou les hypothèses, d'une part chez un mammifère (d'où un prérequis important qui est la nécessité d'avoir un modèle souris de chaque maladie), et surtout chez l'homme. Des échantillons biologiques de patients sont donc indispensables (sang, biopsies de peau ou de muscle et don *post mortem* de cerveau). Pour donner un exemple, après des suspicions faites sur les modèles cellulaires, c'est l'étude de cerveaux de patients

SCA7, puis d'autres ataxies cérébelleuses héréditaires, qui a permis de démontrer que les corps nucléaires étaient une cible intéressante à tester en thérapeutique.

#### **Peut-on imaginer des traitements communs aux différentes ataxies ?**

Il existe bien sûr des différences entre les formes d'ataxies cérébelleuses qui expliquent pourquoi la vitesse d'évolution, les lésions et certains signes cliniques sont différents. Toutefois, il y a aussi beaucoup de points communs. Les différentes formes d'ataxies causées par des expansions CAG (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 et DRPLA) partagent la même mutation et des mécanismes communs au niveau de la souffrance des neurones. Il est donc raisonnable de penser que l'identification de molécules thérapeutiques dans une SCA donnée puisse se révéler intéressante pour d'autres SCA. Les ataxies cérébelleuses non causées par des expansions CAG ont aussi des points communs, notamment avec celles causées par des expansions CAG comme des dérégulations de mécanismes cellulaires liés à la transmission des signaux entre cellules via des canaux par exemple. On s'aperçoit qu'énormément de canaux ioniques sont en cause dans les ataxies : ces canaux permettent le passage des ions (ions sodium, ions calcium, ions potassium) au travers de la membrane de la cellule. Il est important pour les neurones de maintenir un niveau ionique strict, afin d'équilibrer et de maintenir régulier le flux des ions qui vont circuler de part et d'autre de la membrane : comme ils sont chargés électriquement, ce sont eux qui permettront la transmission de l'influx nerveux. Il se trouve que ce sont souvent ces canaux qui sont touchés dans les ataxies dominantes (SCA13, SCA14, SCA6 et d'autres gènes qui vont indirectement affecter le fonctionnement de ces canaux, comme SCA5 qui stabilise des récepteurs à la membrane et qui vont

avoir une influence sur les canaux aléatoires).

Encore une fois, tout progrès dans une SCA pourrait donc avoir aussi des conséquences sur les autres. On fait également le pari, raisonnable, que des mécanismes communs existent entre les formes héréditaires et les formes sporadiques. Enfin, il existe des liens entre les ataxies et d'autres maladies neurologiques, notamment la maladie de Huntington, causée également par une expansion CAG. Des essais sont d'ailleurs en cours avec une stratégie ciblant le métabolisme lipidique chez la souris SCA7 (équipe de La Pitié-Salpêtrière) pour voir si l'on peut reproduire l'effet bénéfique intéressant observé chez un modèle de souris de la maladie de Huntington. Il y a aussi des liens avec les paraplégies spastiques, dont 50% des formes associent des signes d'ataxie : par exemple, deux gènes qui coopèrent au sein de la mitochondrie (usine énergétique) de la cellule sont pour l'un responsable de l'ataxie SCA28 et pour l'autre, de la paraplégie spastique SPG7, une pathologie dans laquelle il existe aussi une atteinte du cervelet. D'ailleurs, ces dernières années, le gène SPG7 s'est avéré être très souvent porteur de mutations chez les patients avec ataxie cérébelleuse autosomique récessive, dite ataxie spastique, et pourrait aussi être impliqué dans des formes tardives d'ataxie pure. Nous réalisons désormais que nous n'avons pas seulement une série de gènes qui va donner une maladie, et puis, une autre série de gènes qui va donner une autre maladie, et ainsi de suite. Mais qu'en revanche, nous avons plutôt affaire à un chevauchement clinique et génétique, et nous voyons donc parfois qu'un seul gène va donner plusieurs maladies. Et cela est d'autant plus vrai entre les ataxies et les paraplégies spastiques pour lesquelles nous utilisons maintenant le terme de spectre clinique des dégénérescences spinocérébelleuses. Et c'est tout l'esprit du réseau international SPATAX.

#### **8. Internet : tous les moyens sont-ils bons pour guérir ?**

Lorsque l'on est atteint par une maladie pour laquelle il n'existe aucun médicament ni traitement, quoi de plus légitime que de vouloir s'informer, comprendre et chercher des solutions ? Naturellement, malades, parents, accompagnants et amis sont en quête de moyens pour guérir, a minima pour atténuer les effets de la maladie. Pour autant, il convient de rester extrêmement prudent et de garder un esprit critique, surtout vis-à-vis des solutions miracle - « médicaments », analyses, interventions médicales - qui se trouvent aisément sur Internet et sont plébiscitées par leurs supposés bénéficiaires. « *Nous sommes tous passés par cette étape et, tous, nous avons fait usage de divers expédients, confie Hubert Boeuf, Président de CSC. Nous sommes en situation de faiblesse. Certains en profitent et font des offres qui peuvent paraître intéressantes. Ils sont guérisseurs, magnétiseurs, marabouts, ou même, professionnels de santé avec des titres honorifiques. Ils peuvent faire partie d'organismes confessionnels, sectaires, etc. Leur pouvoir de nuisance est décuplé par Internet.* » « *À ce jour et à notre connaissance, aucun de nos adhérents n'a trouvé un bénéfice, même minime, un an après un traitement de ce type, ajoutent Hubert Boeuf et Évelyne Delion, après vingt cinq ans d'écoute des patients ou de leur famille. Le moindre mal serait de s'être simplement fait rouler : avoir dépensé beaucoup d'argent (plusieurs milliers d'euros, parfois) pour rien, si ce n'est que d'avoir tenté. Mais les offres proviennent souvent d'organismes situés hors de l'Union européenne, dans des pays n'ayant ni la même conception de la santé ni la même réglementation que nous. Nos lois et réglementations n'y sont pas applicables, et nous n'avons aucune possibilité de recours. Mais le plus grave, c'est que nous n'avons aucune assurance de l'absence de dan-*

gerosité de ce qui nous est proposé. » Comment être sûr, effectivement, que le médicament reçu contient bien le principe actif ou qu'il n'est pas une contrefaçon contenant un produit nocif ?

Il y a quelques années et encore maintenant, une offre particulièrement attirante a fleuri via Internet : le traitement à base de cellules souches. Une cellule souche peut, dans certaines conditions, être transformée en n'importe quelle cellule de l'organisme, par exemple en neurone. Il est de fait tentant de penser que de telles cellules pourraient venir remplacer les cellules manquantes ou défectueuses dans un cervelet malade. « *Les cellules souches constituent une révolution pour la recherche, reconnaît Alexandra Durr, neurogénéticienne à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et présidente du conseil médical et paramédical de CSC. Grâce à elles, nous allons pouvoir mieux comprendre les mécanismes de la maladie, tester des candidats médicaments, etc. Mais, aujourd'hui, aucun essai thérapeutique n'a encore montré d'efficacité probante. Cela n'empêche pas des sociétés peu scrupuleuses comptant sur la détresse des patients de les proposer. Il convient donc de rester prudent et de mettre en garde les patients.* » Les cellules souches ainsi que la dérivation des IPSC\* (cellules pluripotentes dérivées des cellules des patients à partir d'une biopsie de peau reprogrammées en neurones spécifiques au patient) restent très importantes dans la recherche. « *Nous conduisons des expériences sur les organoïdes (cellules dérivées du patient). L'objectif est notamment d'étudier ce qui se produit dans la cellule lorsque l'on enlève la répétition à l'origine de la maladie et de voir si d'autres approches (CRISP...) sont envisageables* » complète Alexandra Durr qui se projette, grâce à cette stratégie, sur une médecine personnalisée. Une plateforme de l'ICM est d'ailleurs entièrement dédiée à ce volet de la recherche.

- **L'information sur Internet : comment sélectionner les sites fiables ?**

Vous l'avez compris et assurément expérimenté vous-mêmes, Internet est une source infinie d'informations, certaines apportant un réel soutien aux patients, familles, amis tandis que d'autres empruntent des chemins plus controversés, et dans le pire des cas, dangereux. Encore plus aujourd'hui, il est essentiel de rester critique face aux informations recueillies en ligne, et particulièrement vigilant au regard du caractère commercial de certaines offres.

Voici quelques conseils pour une navigation éclairée :

- *la source du site* : est-elle clairement identifiée (voir les rubriques « qui sommes-nous ? » ou « contactez-nous »), s'agit-il d'une page personnelle, d'un site associatif, institutionnel, privé, public ?
- *la nature du site* : un portail, un site d'informations, un forum de discussion... y a-t-il un modérateur et en quoi est-il légitime dans cette fonction ?
- *le financement du site* : publicité, partenaires financiers, auteur du site
- *la cible du site* : grand public, professionnels...
- *l'éthique du site* : le site a-t-il adhéré à un organisme de validation des sites de santé ou porte-t-il la signature d'une charte reconnue pour ses critères de qualité comme celle de la fondation Health on the Net (HONcode), qui assure que le site consulté respecte certains standards, notamment en termes de vérifiabilité des informations, même si elle n'en garantit pas la véracité ? En France, le site le plus sérieux au sujet des maladies rares est Orphanet ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)) et les centres de référence de votre maladie peuvent aussi répondre à vos interrogations sur le sérieux de tel ou tel site.
- *les liens hypertextes du site* : il convient de rester vigilant tout au long de la navigation, en particulier lorsqu'un lien hypertexte fait basculer sur un autre

site, à propos duquel il faut alors se poser les mêmes questions que pour le premier.

- le site propose-t-il une offre de thérapie ou de médicament ?

- **Acheter des médicaments sur Internet : la conduite à tenir**

Le médicament n'est pas un produit comme les autres. Il peut être contre-indiqué et provoquer des effets indésirables chez certaines personnes. L'associer à d'autres médicaments sans avis médical peut aussi être dangereux. L'avis préalable d'un professionnel de santé est donc essentiel, tout comme l'est le suivi médical du patient. Voilà qui est impossible à faire dès lors que l'on achète des médicaments en ligne. Pour ces raisons et bien d'autres, en France et en Europe, la loi interdit la publicité et la vente de médicaments sur Internet. Ce n'est pas le cas de tous les pays et on trouve inévitablement des médicaments sur Internet, sans contrôle de qualité possible, sans garantie que le médicament contienne bien le principe actif annoncé ou qu'il ait été envoyé dans les conditions de conservation requises... Bref, beaucoup d'incertitudes qui invitent plutôt à ne pas chercher son salut sur Internet. Rappelons par ailleurs qu'il n'existe aujourd'hui aucun traitement permettant de guérir nos syndromes : toute promesse de ce genre trouvée sur un site est donc mensongère.

Si vous êtes malgré tout tenté par une offre sur Internet, posez-vous systématiquement les questions suivantes :

- le vocabulaire employé est-il clair et compréhensible ou si compliqué et technique qu'il en devient complètement obscur pour un public non averti ?
- toutes les informations relatives au produit sont-elles disponibles ? nom, principe actif, mode d'action, indications, nom du fabricant, composition, présentation, formes pharmaceutiques, conditions d'utilisation, posologie, ef-

fets secondaires, modes de conservation...

- une vraie entreprise commercialise-t-elle tel médicament ou telle analyse ? Dans le cas des analyses génétiques, les résultats sont-ils transmis voire vendus à des tiers ?

Les réponses à ces questions de base doivent vous alerter, le cas échéant, sur le sérieux de l'émetteur.

## 9. Conclusion

Pour comprendre les différents syndromes cérébelleux, identifier leurs causes et leurs mécanismes et, à terme, les traiter et guérir les malades, la recherche a besoin des patients et de leur famille. Identifier les gènes concernés permettra de mieux comprendre les ataxies en connaissant tous les systèmes susceptibles d'être touchés par l'atteinte du cervelet et de ses connexions.

Il faut également continuer à répondre aux besoins diagnostiques des patients et mieux connaître l'évolution de chaque forme pour améliorer leur suivi. L'identification des mécanismes en jeu au niveau de la cellule et de l'organisme passe inévitablement par l'instauration de modèles, in vitro ou in vivo. Grâce à eux, il est possible de dégager les caractéristiques de la maladie et de définir les cibles sur lesquelles pourront être appliqués des traitements. Ces modèles sont en outre des outils

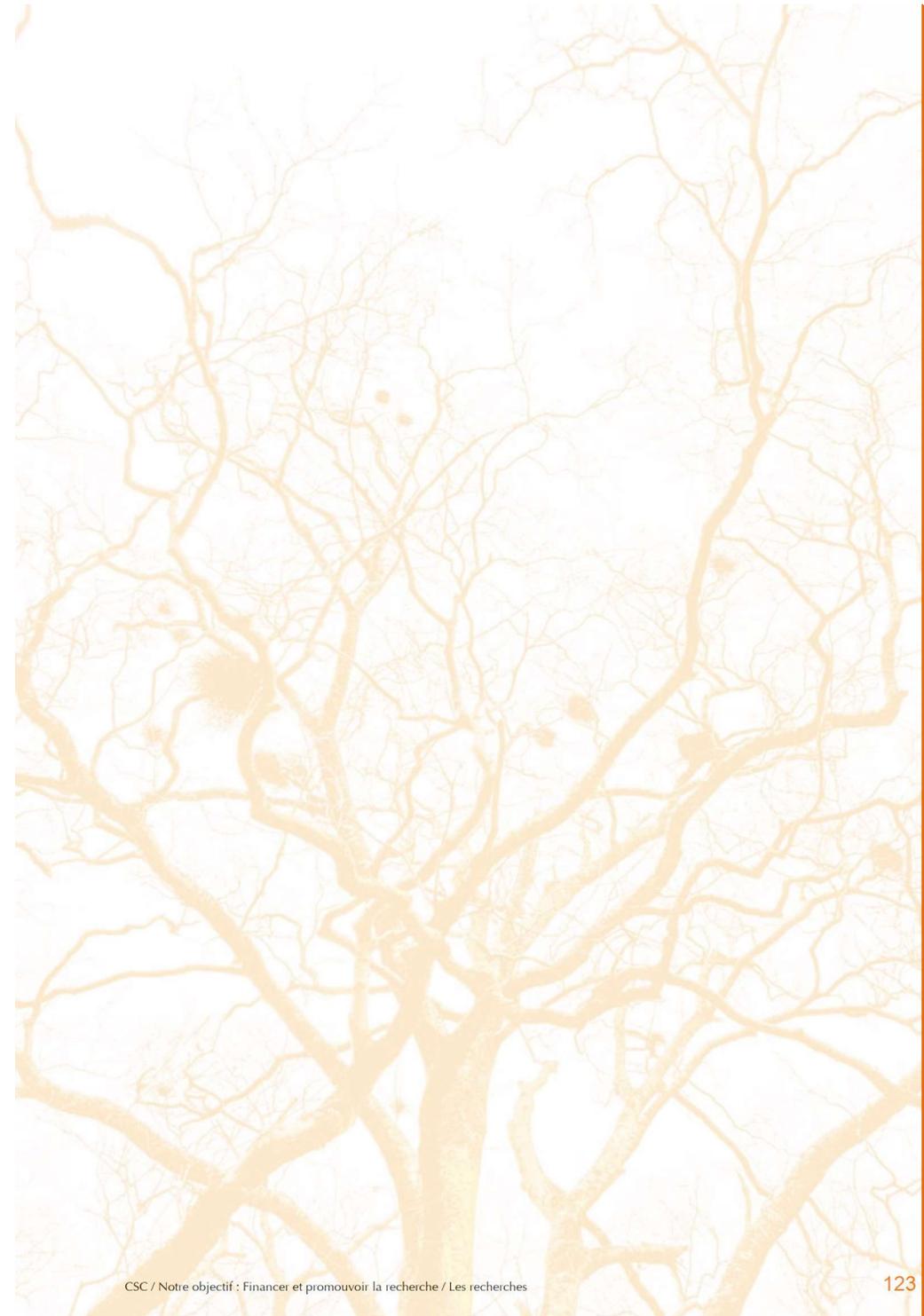
indispensables pour tester les médicaments avant leur utilisation chez l'homme. Enfin, comparer les différents modèles, les confronter avec les observations cliniques et les examens *post mortem* des patients sont utiles pour définir les axes de recherche pertinents dans chaque maladie. Ainsi, le don de cerveau et de tissus est aussi un acte important pour la compréhension de ces maladies.



Les patients et chercheurs ont ainsi mutuellement besoin les uns des autres, et c'est ainsi que des solutions pourront être trouvées.

### Glossaire

**Exome** : L'exome est la partie du génome d'un organisme eucaryote constituée par les exons, c'est-à-dire les parties des gènes qui sont exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de protéines. C'est la partie du génome la plus directement liée au phénotype de l'organisme, à ses qualités structurelles et fonctionnelles. L'exome d'un être humain est estimé à 1,2 % de son génome, ce qui montre l'importance de l'ADN non codant. Divers programmes de recherche visent à analyser l'exome d'ensembles d'individus pour rechercher les variations qui seraient à l'origine de maladies (Source : Wikipedia).



# LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

## Son rôle

Le Conseil scientifique est un groupe d'experts qui évalue les candidatures après l'appel d'offre de subvention que nous lançons chaque année. Ils sont, par leur analyse, les garants du choix des travaux de recherche que l'Association va soutenir.

## Un conseil commun

Ce conseil est commun aux 3 Associations de patients atteints d'ataxie et de HSP :

- CSC (Connaître le Syndrome Cérébelleux)
- AFAP (Association Française de l'Ataxie de Friedreich)
- ASL-HSP France (Association Strümpell-Lorrain - Paraplégie Spastique Héritaire France)

## Ses membres

Présidente : **Dr Jamilé HAZAN** – Directrice de recherche CNRS – Inserm U1130, Sorbonne Université, Paris

Pr Michel KOENIG – Directeur de laboratoire de génétique moléculaire – Institut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier

Dr Lydie BURGLEN – Neuropédiatre – Service de Neuropédiatrie et Génétique, Hôpital Trousseau, Paris

Pr Cyril GOIZET – Neurogénétiicien – Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Dr Malgortaza RAK – PhD, Chargée de Recherche CNRS – Inserm U1141, Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Enrico BERTINI – MD PhD – Unit of Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders – Bambino Gesù Children's Research Hospital – Rome, Italy

Pr Alexis BRICE – Neurogénétiicien, Directeur de l'ICM – Inserm U679 – Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

Pr Hélène PUCCIO – Directrice de Recherche – INMG Inserm U1217 - CNRS UMR 5310 – Université de Lyon, Lyon

Pr Giovanni STEVANIN – Directeur du Laboratoire de Neurogénétiique fondamentale et translationnelle – ICM – Hôpital Pitié- Salpêtrière, Paris

Dr Yvon TROTTIER – Chef d'équipe en Médecine translationnelle et Neurogénétiique – CNRS INSERM IGBMC – Illkirch

Dr Sandrine HUMBERT – PhD – GIN – Inserm U1216 – Université de Grenoble, Alpes, La Tronche

Dr Coralie FASSIER – CRCN INSERM, Institut de la Vision – Inserm U968, Paris