

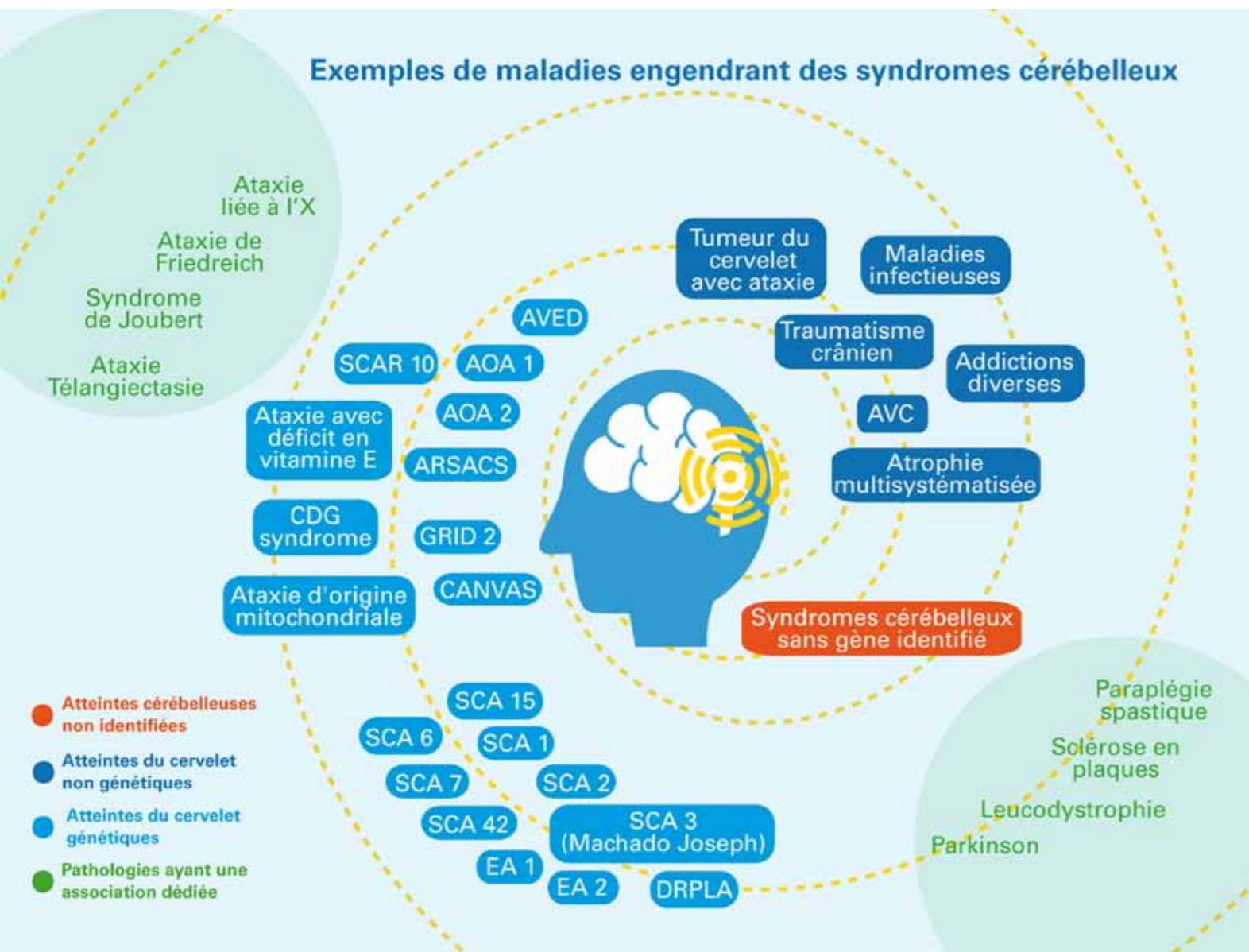
# Connaître les syndromes cérébelleux

*Un livret pour  
vous informer et  
vous accompagner*



Connaître les Syndromes Cérébelleux

## Exemples de maladies engendrant des syndromes cérébelleux



“ Un syndrome cérébelleux n'est pas une maladie !  
C'est un ensemble de symptômes qui détermine une atteinte du cervelet ou des voies afférentes.

C'est la cause de cette atteinte qui constitue une maladie.  
C'est pourquoi, au sein de CSC, on va trouver de nombreuses maladies, qui ont toutes en commun cette atteinte, et qui, pour certaines, auront une association dédiée.”

# Sommaire

<b>Introduction</b>	7
<b>Présentation de l'association CSC et des informations à votre disposition</b>	11
<b>Notre mission : Vous informer sur les aspects médicaux</b>	
Les maladies	22
La prise en charge médicale	44
Le conseil médical et paramédical	54
<b>Notre rôle : Vous soutenir dans votre quotidien</b>	
La vie pratique	58
La scolarisation des enfants	70
Nos services d'accompagnement	84
<b>Notre objectif : Financer et promouvoir la recherche</b>	
Les recherches : état des connaissances	96
Le conseil scientifique	124
L'importance de vos dons	
<i>Les dons financiers : notre unique levier pour, un jour, trouver un traitement</i>	126
<i>Le don de cerveaux : une nécessité pour faire avancer la recherche</i>	130
<b>Remerciements</b>	138





# Introduction

# Introduction

## Des moments difficiles...

## ... et des notes d'espoir

“ L'histoire commence en 1995 quand un neurologue m'informe que mes deux enfants sont atteints d'une ataxie cérébelleuse. « Une quoi ? » La réponse tombe, brutale : « L'issue est souvent le fauteuil ». Le manque de connaissances sur ce type de maladie ne l'a certainement pas aidé à m'annoncer cette nouvelle d'une meilleure façon.

En 1996, nous adhérons à l'association CSC. Les choses deviennent plus faciles. Nous sommes orientés vers des spécialistes renommés de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. Nous sortons progressivement de l'isolement et communiquons plus facilement sur nos difficultés.

En 2004, le diagnostic est posé. Nos enfants seraient atteints d'une AOA2. Pour nous, c'est un début, et l'espoir d'un traitement.

Aujourd'hui, notre fils a terminé ses études. Il a trouvé un emploi et la femme de sa vie. C'est pour nous une grande satisfaction. Notre fille s'est investie dans des ateliers artistiques et dans une association de personnes handicapées. Son courage nous impressionne beaucoup. Elle chante dans une chorale depuis 10 ans et nous avons observé une grande amélioration dans la pratique du langage. Les tremblements ont nettement diminué. Actuellement, elle s'exprime clairement et n'a plus de problème d'élocution.

Il y a de l'espoir et, en attendant un traitement médical, nous devons mettre en place tous les exercices thérapeutiques pouvant améliorer le quotidien des malades.

Nous remercions l'association CSC et particulièrement sa fondatrice, Mme Évelyne Delion, qui nous a apporté sa gentillesse, ses conseils et un soutien sans limite.

”

Raymond et Jacqueline

En 2010, les membres de CSC ont rédigé un livret d'accueil pour apporter à tout nouvel adhérent un accès rapide à des informations importantes et utiles concernant les syndromes cérébelleux. Il était aussi nécessaire de leur présenter l'association pour qu'ils puissent nous connaître au-delà d'un simple contact téléphonique. Dix ans plus tard, nous avons jugé important de mettre à jour ce livret, très apprécié des membres de l'association.

Comme le premier, ce nouveau document se veut synthétique et accessible au plus grand nombre. Il donne la parole à des malades et à des accompagnants ayant souhaité partager leur expérience. Il offre enfin de nombreuses pistes pour approfondir le sujet. Nous espérons donc que vous aurez plaisir à lire cette deuxième édition et surtout que ce livret vous éclairera dans vos recherches de manière à comprendre ce syndrome qui nous affecte pour essayer de le gérer au mieux.

Un syndrome cérébelleux est le signe d'une atteinte du cervelet. Il se caractérise par un ensemble de symptômes plus ou moins présents et graves suivant les personnes. Son origine peut être accidentelle, toxique, vasculaire, infectieuse, inconnue ou héréditaire avec des modes de transmission très divers. Un syndrome cérébelleux peut s'aggraver peu à peu, être très stable, ou fixé et diminuer avec le temps. Enfin, il peut être isolé ou associé à d'autres symptômes ou à une autre maladie.

### Ça n'arrive pas qu'aux autres

Un syndrome cérébelleux peut survenir à tout âge indépendamment du sexe ; être présent dès la conception, la naissance, se manifester pendant l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte. Il peut toucher des fratries et des familles au sens le plus large. Et aussi surgir sans que rien ne permette de le prévoir. C'est la raison pour laquelle nous sommes tous concernés.

### Quelques constats

Les syndromes cérébelleux sont encore très mal connus et mal perçus du grand public. Que penser, en effet, d'une personne qui titube, dont les gestes ne sont pas coordonnés, qui a des difficultés d'élocution et parfois même des tremblements ? L'amalgame avec les effets de l'alcoolisme est trop souvent immédiat. Une personne qui a une démarche dite « ébrieuse » renvoie une image bien peu valorisante.

Le Public, les employeurs, les Administrations, organismes chargés de prendre en charge les malades, écoles et certains professionnels de santé sont très mal informés. Or, il est indispensable qu'ils s'informent et se forment pour aider le plus efficacement possible les malades et leur famille, qui se sentent encore trop souvent seuls et désarmés devant cette méconnaissance.

Les nouveaux adhérents ont rapide-



La course des héros © Saragoussi

ment besoin d'en savoir plus sur leur maladie, ses causes et ses conséquences. Confrontés à l'annonce d'un diagnostic difficile, ils doivent mettre en place la rééducation, demander les aides auxquelles ils peuvent prétendre.

Pour tous, personnes atteintes et entourage, il faut composer avec le regard des autres voire leur incompréhension. Il faut régulièrement adapter l'environnement et financer ces adaptations, en fonction de l'évolution des symptômes. Au travail, à l'école ou dans la cité, les difficultés nouvelles sont quotidiennes. Pouvoir échanger avec d'autres étant eux aussi passés par là, pouvoir en parler à des professionnels de l'écoute connaissant bien nos maladies est donc essentiel car cela permet de rompre l'isolement, de se sentir enfin compris et soutenus tout au long de ce parcours de vie particulier.

**Un document destiné à aider et soutenir les personnes confrontées à la maladie**

Ainsi, à travers ce livret, nous espérons vous apporter des réponses, vous donner des clés, vous épauler et vous aider à argumenter vos demandes auprès des administrations.

Au-delà des informations sur l'association, sur nos maladies, sur les recherches en cours et à venir, sur les moyens susceptibles de vous aider, ce livret relaie également des expériences vécues, au travers de témoignages de malades ou d'accompagnants.

# L'association CSC

# L'ASSOCIATION CSC



## L'union fait la force !

“ *Mon enfance a souvent été perturbée par des chutes, plus fréquentes que chez les autres enfants. Adolescente, quelques personnes trouvaient que les hauts talons ou des chaussures mal choisies étaient la cause de ma démarche un peu étrange, qui leur faisait peur. Bref, j'étais différente. Il m'a fallu attendre l'âge de 25 ans, lorsque j'étais enceinte, pour ressentir clairement les premiers malaises. Des vertiges surtout, et, à mon travail, une voix qui semblait s'être ralentie au téléphone. Les symptômes se sont aggravés en quelques années et ont entraîné de réels problèmes moteurs. Après dix ans et malgré des consultations répétées auprès de neurologues des secteurs public et privé, aucun diagnostic précis, mis à part celui d'un syndrome cérébelleux, n'avait pu être posé. Mon cervelet était atteint, mais de quoi, personne ne le savait.*

*L'union faisant la force, j'ai pu créer cette association le 27 juin 1995. Des médias ont relayé l'information dans leurs articles, ce qui interpella d'autres malades.*

*L'association m'a tant donné à travers l'aide qu'elle apportait à d'autres malades et leurs connaissances, toutes différentes mais riches de leçons de vie. Elle m'a également fait découvrir un monde de partage et d'échanges grâce aux interactions que nous avons nouées avec les scientifiques.*

*A 60 ans maintenant, et face à l'évolution de la maladie, d'autres centres d'intérêts sont apparus, comme la peinture et l'équithérapie entre autres. Je dirais même que je m'adapte à son évolution.*

*Ne peut-on s'enrichir de toute autre chose que ce à quoi nous rêvions ?*



Évelyne Delion  
Fondatrice de CSC, Décembre 2020

- |  |    |
|--|----|
| 1. Qu'est-ce que CSC ?   | 14 |
| 2. Quels sont les objectifs de CSC ?                           | 14 |
| 2.1. Aider la recherche  |    |
| 2.2. Informer sur ce que sont nos maladies                     |    |
| 2.3. Soutenir les malades, leur famille et leurs accompagnants |    |
| 2.4. Représenter nos adhérents                                 |    |
| 3. Ce que CSC ne fait pas et ne fera pas                       | 17 |

# L'association CSC

Créée en 1995, l'association Connaître les syndromes cérébelleux regroupe aujourd'hui environ 500 familles. Vous trouverez ici des informations concernant les objectifs et le fonctionnement de l'association, dont les deux axes prioritaires sont de travailler en réseau et d'aider la recherche.

## 1. Qu'est-ce que CSC ?

Connaître les syndromes cérébelleux (CSC) est une association nationale à but non lucratif d'intérêt général. Elle est ouverte à tous, plus particulièrement aux personnes souffrant de dysfonctionnements du cervelet, appelés « syndromes cérébelleux », ainsi qu'à leurs familles et accompagnants qui vivent au quotidien avec la maladie et ses effets immédiats.

Rien ne serait possible sans la volonté de quelque 30 bénévoles qui ont

accepté de donner gracieusement de leur temps. Ils assurent et assument les fonctions de président, vice-président, trésorier, secrétaire, administrateurs, chargés de mission et responsables d'antenne régionale et pédiatrique. Sans ces bénévoles, CSC ne pourrait continuer et poursuivre ses actions.

## 2. Quels sont les objectifs de CSC ?

Aider la recherche ; informer sur ce que sont nos maladies ; soutenir les malades, leur famille et leurs accompagnants



Journée des familles 2017 © Saragoussi

et représenter nos adhérents sont les quatre objectifs principaux de CSC.

### 2.1. Aider la recherche

**90% des dons sont consacrés à la recherche médicale et également au cofinancement des services écoute psy et accompagnement social, mis en place avec nos associations sœurs (l'Association française de l'ataxie de Friedreich (AFAF) et l'Association Strümpell-Lorrain (ASL). 10% des dons sont attribués au fonctionnement de l'association. Enfin, 100% des legs sont reversés intégralement à la Recherche.**

Tous les ans, grâce aux dons récoltés, l'association lance des appels d'offres auprès d'organismes scientifiques pour financer les laboratoires s'intéressant à nos pathologies : les quelques 350 maladies différentes, génétiques ou non, qui provoquent des syndromes cérébelleux. **Depuis 1999, cela représente entre 35 000 € et 60 000 € chaque année.**

Les dons financent également les prélèvements *post mortem* des tissus et organes donnés pour la recherche médicale. Par ailleurs, CSC contribue à la gestion des cerveaux et cervelets de nos donateurs, qui constituent la collection française des cerveaux ayant une atteinte du cervelet et des cerveaux « témoins » sains.

### 2.2. Informer

CSC a pour vocation d'informer les malades, leur famille et leurs accompagnants, le corps enseignant, le grand public, certains médecins et professionnels de santé. Les informations publiées par CSC portent sur les maladies provoquant des syndromes cérébelleux, les recherches en cours et leurs résultats, l'évolution des connaissances sur le cervelet, mais aussi sur leurs effets, les moyens disponibles pour aider à vivre au quotidien avec un syndrome cérébelleux et sur le fonctionnement de l'association.

## Comment sont financées les actions de l'association ?



En savoir plus sur CSC : <https://csc.asso.fr>

Soutenir l'association : <http://donenligne.csc.asso.fr>



L'information passe par :

- l'organisation d'assemblées générales et de colloques scientifiques au cours desquels les chercheurs des laboratoires financés par CSC présentent leurs travaux de recherche en cours ou terminés. C'est aussi l'occasion pour les membres du conseil scientifique de CSC de faire la synthèse d'autres travaux, publiés aux niveaux national et international, et de se tenir informés des nouvelles orientations de la recherche ;
- l'édition du bulletin *La Vie de CSC*, au moins une fois par an ;
- une lettre trimestrielle *News à la Loupe* adressée à tous nos adhérents ;
- le site Internet [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr) et son forum ;
- l'organisation de réunions régionales par les antennes, et réunion biannuelle de l'antenne pédiatrique Nationale ou *Les enfants CSC* ;
- la diffusion de lettres d'information aux professionnels de santé, rédigées par notre conseil médical et paramédical. Ce conseil est commun à deux autres associations : l'AFAF et l'ASL ;
- des journées de formation ouvertes aux adhérents dans les Écoles de l'ADN, associations indépendantes qui vulgarisent les connaissances sur la génétique, l'ADN et nos maladies ;
- la distribution de documents présentant CSC ;
- des rencontres de responsables des différents conseils de l'ordre (médecins, kinésithérapeutes, orthophonistes, infirmiers) ;
- l'organisation de manifestations sportives et culturelles ;
- l'organisation d'animations locales ou régionales ;

- la rédaction avec l'AFAF d'un texte informant le corps enseignant sur les ataxies et les syndromes cérébelleux, afin de faciliter la scolarisation de nos enfants en milieu ordinaire (disponible sur le site [www.integrascal.fr](http://www.integrascal.fr)).

### 2.3. Soutenir les malades, leur famille et leurs accompagnants

CSC a créé différents dispositifs de soutien aux malades, aux familles et aux accompagnants, et propose :

#### **Des soutiens par l'écoute et l'échange...**

- Une écoute psychologique et un accompagnement social, en partenariat avec l'AFAF et ASL. Deux psychologues volontaires connaissant bien les ataxies sont à votre écoute tous les mardis de 15h à 19h.  
Tél. : 09 70 46 51 65 – ou par courriel : [ataxiepsy@hotmail.fr](mailto:ataxiepsy@hotmail.fr)  
Pour l'accompagnement social, c'est tous les mercredis de 15h à 19h :  
Tél. : 09 70 46 50 27– ou par courriel : [spataxie.as@gmail.com](mailto:spataxie.as@gmail.com)
  - Une écoute téléphonique générale assurée par des bénévoles  
Tous les jours de 10h à 20h  
Tél. : 05 46 76 54 94 – ou 06 82 38 10 41  
ou par courriel : [csc.ecoute@gmail.com](mailto:csc.ecoute@gmail.com)
  - Une écoute téléphonique pour les parents d'enfants atteints au 09 70 440 451  
ou [antennepediatrique@csc.asso.fr](mailto:antennepediatrique@csc.asso.fr)
  - Un forum général sur le site [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr)
  - Un groupe de paroles destiné aux malades et aux accompagnants.
- ... et d'autres formes de soutien**
- Une aide et des conseils d'ordre médicosocial : relations avec les assurances maladie et les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH), etc.

- Les trois associations CSC, AFAF et ASL ont signé deux chartes avec l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, permettant aux adhérents de bénéficier plus facilement de séjours de réadaptation fonctionnelle et de répit dans les hôpitaux marins d'Hendaye ou de Berck. Pour toute information complémentaire, s'adresser à :

– Évelyne Delion, au 09 71 45 46 14 ou 06 85 02 57 02 ou par courriel : [eve-jc-delion@wanadoo.fr](mailto:eve-jc-delion@wanadoo.fr)

– Hubert Bœuf, au 05 46 76 54 94 ou 06 82 38 10 41 ou par courriel : [csc.ecoute@gmail.com](mailto:csc.ecoute@gmail.com)

Les actions de soutien de CSC sont développées dans un chapitre ultérieur que nous vous invitons à consulter.

### 2.4. Représenter nos adhérents

CSC est une association consacrée à un groupe de maladies rares. Cette spécificité fait qu'elle réunit un nombre restreint d'adhérents et dispose de moyens financiers et humains limités. Pour faire entendre sa voix malgré tout, CSC est représentée auprès de collectifs plus larges comme l'Alliance Maladies Rares, dont CSC est une des associations fondatrices. Celle-ci rassemble 230 associations, France Assos Santé (qui remplace le Collectif interassociatif sur la santé (CISS) depuis 2017) et l'Association Neuro-CEB, qui assure le recueil des consentements de dons *post mortem* de cerveaux pour la recherche, l'acheminement des corps pour les prélèvements des cerveaux et tissus, et contribue à la collection des organes et tissus ainsi qu'à l'attribution des échantillons aux laboratoires de recherches.

Grâce à la présence de CSC dans ces collectifs, nous sommes informés, suivons des formations, sommes aidés sur des problématiques communes aux maladies rares. Chacune des associations membres est riche de son

expérience et porteuse des attentes des malades et de leur famille. Les expertises partagées au sein de groupes de travail ou sous forme de consultation permettent à toutes les associations de progresser dans leur fonctionnement propre, et aussi de participer à des actions nationales ou européennes en faveur des maladies rares. CSC est ainsi représentée auprès des ministères, des organismes publics, des instances décisionnaires par l'intermédiaire des responsables de ces collectifs, pour faire aboutir des revendications communes. Cela contribue à faire connaître et reconnaître CSC auprès des administrations territoriales, du public et de la presse.

Collaborer avec des associations concernées par les ataxies spinocérébelleuses et les paraparésies spastiques, comme l'AFAF et l'ASL, avec lesquelles nous partageons certains objectifs et intérêts, permet de mutualiser les moyens humains et de gagner en efficacité.

### 3. Ce que CSC ne fait pas et ne fera pas

CSC ne peut apporter de concours matériel ou d'aide financière à ses adhérents. Ces maladies étant aujourd'hui sans traitement et sans médicament, le seul espoir réside dans la recherche. C'est pourquoi nous lui consacrons 90% de nos dons et 100% de nos legs.

#### **« Nous avons besoin de vous »**

Nos adhérents vivent dans toute la France. Nous en comptons rarement plus de dix à quinze par département, atteints par six à huit maladies différentes touchant le cervelet. Pour être au plus près de ses adhérents, CSC mise ainsi sur la création d'une antenne par région administrative. En 2020, il en existe 13. Vous engager activement dans la vie de CSC, c'est nous aider tous en vous permettant de devenir aussi acteur...

## CSC, AFAF et ASL, un conseil scientifique commun

Dès 1998, quatre associations (CSC, AFAF, ASL et Aprat) luttant contre les ataxies cérébelleuses ont souhaité unir leurs forces en se fédérant. Si la fédération n'a pas vu le jour, l'idée de la mutualisation est restée.

Réunissant les mêmes médecins et les mêmes chercheurs, CSC, l'AFAF et ASL se sont ainsi regroupées en janvier 2005 autour d'un même conseil scientifique et, encore plus innovant, d'un même conseil médical et paramédical. Le conseil scientifique est constitué de chercheurs, de directeurs de laboratoire de recherche, de généticiens, de neurologues et de personnes dont l'expertise dans le domaine des ataxies cérébelleuses est reconnue.

Ses missions sont de :

- faire avancer la recherche fondamentale sur les ataxies cérébelleuses et les syndromes cérébelleux ;
- évaluer les dossiers de demande d'aide à la recherche déposés par les chercheurs (l'association reste décisionnaire pour l'attribution de ces contributions, en s'appuyant sur les recommandations du conseil scientifique) ;
- informer les membres associatifs des travaux de recherche en cours et de leur avancement ;
- valider les documents d'information à visée scientifique destinés aux familles et aux malades ;
- agir en partenariat avec les associations lorsqu'une action est menée ;
- crédibiliser l'association auprès des chercheurs, des médecins, des paramédicaux et des instances publiques.

Le conseil médical et paramédical est composé de neurologues, de neurogénéticiens, de neuropédiatres, de médecins de rééducation, de chirurgiens neuro-orthopédistes, d'ophtalmologistes, de cardiologues, de psychologues, d'assistantes sociales, d'orthophonistes, de représentants des associations de patients et de leur famille. Il se propose de répondre aux questions très concrètes que se posent les patients sur les ataxies cérébelleuses et les paraparésies spastiques. Ces réponses apportées par des spécialistes sont diffusées par le biais de lettres d'informations À dire d'experts envoyée aux adhérents, aux professionnels de santé qui suivent des patients adhérents des trois associations.

Les trois associations, conservent chacune leur propre trésorerie, et se réunissent avec le conseil scientifique commun une fois par an pour examiner les dossiers de réponse aux appels d'offres présentés par des chercheurs les concernant.

En 2020, pour la première fois, les trois associations sœurs ont pu contribuer ensemble à un même appel d'offre de recherche portant sur de la thérapie génique. C'est un projet prometteur destiné à protéger les neurones cérébelleux dans un large spectre d'ataxies héréditaires et intéressant forcément nos trois associations.

Dans le même état d'esprit, d'autres travaux sont faits en commun avec le conseil médical. Encore une fois, l'union fait la force !

Lire les *Lettres d'informations* : <https://www.csc.asso.fr/article/informer/21/>

### Glossaire

AFAF : Association Française de l'Ataxie de Friedreich  
ASL : Association Strümpell-Lorrain et / ou Paraplégie Spastique Héréditaire (PSH)  
Aprat : Association pour la recherche sur l'ataxie-télangiectasie



**Notre mission :  
Vous informer sur les  
aspects médicaux**

# LES MALADIES



“

*La maladie s'est révélée progressivement. Vers l'âge de 40 ans, des troubles de l'équilibre me donnaient une démarche ébrieuse au point de nécessiter l'appui d'une canne. Une importante rigidité des membres et du tronc était apparue également. Depuis déjà plusieurs années, ma mère souffrait des mêmes maux. Pour elle, une ataxie spinocérébelleuse avait été diagnostiquée près de dix ans après l'apparition des premiers symptômes.*

*Une analyse génétique de mon sang pouvait permettre de poser un diagnostic précis et fiable. J'ai consulté le professeur Alexis Brice du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (GHPS). En quelques jours, j'avais le résultat. Je suis atteint d'une ataxie spinocérébelleuse appelée SCA3. L'identification rapide de ma maladie ouvre des perspectives de traitement, ce qui n'était pas le cas il y a encore quelques années. En plus de cette symptomatologie purement neurologique, la SCA3 se caractérise bien souvent par l'apparition progressive d'une vision double. Cette diplopie est due au fait que les yeux ne bougent plus en même temps. Elle est irréversible et très invalidante à la longue.*

*Je vis avec cette maladie depuis maintenant près de dix ans. Elle a progressé par palier. Je suis en fauteuil roulant depuis cinq ans et j'ai de très gros troubles de l'élocution. C'est la seule faculté cognitive qui soit touchée. Je conserve mon activité professionnelle, en mi-temps thérapeutique, au sein d'une grosse entreprise pharmaceutique dans laquelle je suis cadre depuis bientôt vingt-trois ans.*

”

Christian

1. Qu'est-ce qu'un syndrome cérébelleux ?	24
1.1. Définition – Généralités	
1.2. Les signes cliniques du syndrome cérébelleux	
2. Les différentes sortes d'ataxies cérébelleuses	27
2.1. Les ataxies d'origine génétique	
2.1.1. Un peu de biologie	
2.1.2. Généralités	
2.1.3. Les ataxies de transmission dominante	
2.1.4. Les ataxies de transmission récessive	
2.1.5. Les ataxies liées à l'X	
2.1.6. Les ataxies d'origine mitochondriale	
2.1.7. Les ataxies congénitales	
2.2. Les ataxies sporadiques ou acquises	

# Les maladies

**Ce chapitre est destiné à montrer en quelques pages l'extrême diversité des ataxies cérébelleuses. Il s'attachera également à présenter les caractéristiques, communes ou non, de ces maladies, les façons de les classer et de les diagnostiquer, et à expliquer les différents modes de transmission.**

## 1. Qu'est-ce qu'un syndrome cérébelleux ?

### 1.1. Définition – Généralités

Un syndrome cérébelleux n'est pas une maladie en soi mais un ensemble de symptômes caractéristiques d'une atteinte plus ou moins grave du cervelet ou de liaisons nerveuses en relation avec le cervelet, ou encore des deux à la fois. De nombreuses maladies ou atteintes peuvent présenter, entre autres, les signes cliniques d'un syndrome cérébelleux : Parkinson, sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, etc. Un syndrome cérébelleux se caractérise

#### Quelques chiffres

On estime à moins de 30 000 le nombre de personnes atteintes par un syndrome cérébelleux en France. Moins de 10 % sont atteintes par une ataxie de transmission dominante, environ 12 % par une ataxie de transmission récessive – dont l'ataxie de Friedreich pour un peu moins de la moitié, soit environ 1 500 personnes en France. Les ataxies liées à l'X sont rarissimes. Lire le paragraphe « 2.1.2. Généralités » pour plus d'informations sur les ataxies de transmissions dominante ou récessive.

essentiellement par une ataxie, c'est-à-dire des troubles de la coordination des mouvements volontaires et de l'équilibre. Alors que la force musculaire et la sensibilité sont normales, le geste est mal réalisé et rate son but. C'est cette anomalie qui a donné son nom à l'ataxie, ataxia, en grec, signifiant « désordre ».

Les syndromes cérébelleux regroupent plusieurs centaines de maladies différentes. Ils peuvent être d'origine génétique, c'est-à-dire qu'une anomalie est inscrite dans le génome du malade. Ils peuvent aussi être d'origine congénitale (présents à la naissance) ou accidentelle (des suites d'une maladie infectieuse, d'un cancer, d'un accident de la route, etc.). Certains sont dits « sporadiques » ou « idiopathiques » lorsque les causes ne peuvent être déterminées.

Un syndrome cérébelleux peut être isolé ou associé à d'autres symptômes. Il peut être d'évolution progressive ou stable. Il peut survenir à tout âge, sans que rien ne permette de le prévoir, chez l'enfant comme chez l'adulte. Il peut toucher des fratries et des familles au sens le plus large. Quelle que soit l'origine de la maladie, le syndrome cérébelleux se caractérise par un ensemble de symptômes, qui ne sont pas systématiquement présents chez tous les malades, et qui sont plus ou

moins graves suivant les personnes.

### 1.2. Les signes cliniques du syndrome cérébelleux

#### • Troubles de la station debout et de la marche

Il est difficile pour la personne atteinte d'un syndrome cérébelleux de se maintenir debout immobile. Pour maintenir l'équilibre, les jambes doivent être écartées. Le fait de fermer les yeux n'aggrave pas l'ataxie, sauf si une atteinte sensitive est associée, ce qui est souvent le cas dans les syndromes cérébelleux héréditaires. Pour marcher, les jambes et les bras sont écartés afin de faciliter l'équilibre, les pas sont irréguliers, la démarche est titubante, instable. Pour cette raison, les gens peuvent se méprendre sur l'état de la personne malade. Dans cette situation, le fait d'utiliser une canne signale que l'on est malade et non sous l'emprise de l'alcool.

Suivant le degré de l'atteinte, les signes cliniques peuvent se traduire par une instabilité au demi-tour, une difficulté à s'arrêter, à reculer, à tourner rapidement, à descendre des escaliers, à marcher vite ou à courir, ou, dans les formes graves, une impossibilité à maintenir la position debout (mauvais équilibre du bassin) et, plus tard, la position assise. La canne est souvent la première aide technique utilisée. Puis, quand l'incoordination des mouvements est trop forte, un déambulateur roulant, communément appelé « rollator », peut être utilisé. La mise en place de poids sur le rollator peut le rendre plus stable lorsque le déséquilibre est important.

#### • Troubles des autres mouvements

L'amplitude du mouvement est exagérée, et le geste n'atteint pas l'objet désiré ou le percute de manière excessive. Le mouvement est lent et retardé dans son initiation. Il est saccadé et manque d'harmonie. Il peut être

difficile d'enchaîner rapidement des mouvements volontaires successifs. La coordination motrice est déficiente. Exemples : saisir un verre, se servir à boire, mettre des lacets, cuisiner, etc.

#### Syndrome cérébelleux et ataxie : des synonymes ?

Une ataxie est le nom donné lorsque l'on observe chez une personne un manque de coordination des mouvements volontaires.

Un syndrome cérébelleux est responsable de différents troubles, dont l'ataxie, toujours présente et très souvent prépondérante par rapport aux autres troubles. On parle alors d'ataxie cérébelleuse. « Syndrome cérébelleux » et « ataxie » ne sont donc pas synonymes ; néanmoins, il n'est pas rare de voir les deux termes se confondre dans le langage courant.

#### • Autres manifestations possibles

– La parole peut être saccadée, explosive, mal articulée. Elle est ralentie et retardée dans son initiation. L'importance du souffle pour impulser les sons est primordiale dans certains cas, d'où la nécessité d'avoir une capacité pulmonaire optimale et efficiente. Quand il existe une gêne à la parole de ce type, on parle de dysarthrie cérébelleuse.

– Le tremblement d'action est un signe fréquent. Il se manifeste quand les membres sont en activité, lors d'un geste volontaire, par exemple, en particulier en fin de mouvement. L'amplitude du tremblement augmente le plus souvent quand la personne désire effectuer un geste précis, comme écrire. Il est majoré par l'émotion. Le tremblement disparaît quand les membres reviennent au repos.

– L'hypertonie musculaire (contrac-

tion réflexe des muscles, qui peut durer un certain temps) n'est pas liée au syndrome cérébelleux, même si elle se trouve souvent associée. Cette hypertonie est présente dans trois situations : atteinte pyramidale (hypertonie spastique), atteinte extrapyramidale

### Le rôle du cervelet

Le cervelet est situé à l'arrière du crâne, sous le cerveau. Il communique avec l'ensemble du système nerveux. Il contrôle l'équilibre, coordonne le tonus postural et les mouvements volontaires grâce aux informations qu'il centralise sur la position du corps dans l'espace. Toutes les informations envoyées par le cerveau vers le reste du corps – pour marcher, parler, faire un mouvement, etc. – passent par le cervelet afin d'y être affinées. Le cervelet assure ainsi la coordination des mouvements volontaires tels que la marche ou la course et contrôle la posture et l'équilibre. Il permet de moduler et d'adapter la force et la précision d'un geste, la longueur d'un pas, l'ampleur d'un mouvement. Le cervelet synchronise et organise des actions nécessitant l'intervention de différents groupes musculaires. Il communique avec les organes de la vision et de l'audition et intervient indirectement dans les fonctions d'apprentissage (processus cognitifs) et de la mémorisation. Depuis la naissance, les acquis tels que la marche, la parole ou la vue sont coordonnés par le cervelet. Grâce à lui, il est possible de faire les trois en même temps. Les gestes d'une personne atteinte d'un syndrome cérébelleux deviennent séquentiels (la maladie oblige à les faire les uns après les autres), imprécis et lents. Le temps « s'allonge » et les efforts provoquent la fatigue et le manque d'attention.

(hypertonie plastique) et hyperactivité musculaire. Ces trois syndromes peuvent être associés à une atteinte cérébelleuse, mais pas systématiquement.

– Les troubles de la déglutition sont très variables d'un individu à l'autre et ne s'observent que dans des cas particuliers, souvent chez des personnes qui ont une maladie évoluant depuis de nombreuses années. Si ces troubles existent, ils peuvent entraîner des fausses routes (aliments empruntant les voies respiratoires au lieu de l'œsophage) avec un risque d'infection pulmonaire.

– Les troubles oculaires sont fréquents. Leurs manifestations diffèrent d'une ataxie à une autre, ce qui aide les cliniciens à établir le diagnostic.

– Les troubles sexuels au début de la maladie peuvent générer des problèmes psychologiques et une mauvaise entente dans le couple.

#### • Des signes associés

Suivant l'origine du syndrome cérébelleux, celui-ci peut être associé à d'autres atteintes pouvant toucher différents organes. De manière générale, la personne atteinte d'un syndrome cérébelleux est fatigable, car elle doit en permanence fournir des efforts pour exécuter des gestes simples, marcher, monter un escalier, parler, etc.

**Nous avons décrit les difficultés majeures liées à l'ataxie cérébelleuse. Pour une même ataxie, les symptômes et l'évolution de l'atteinte peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre, même au sein d'une famille, d'une fratrie. Cela explique les difficultés de diagnostic avant l'apparition des analyses génétiques et les difficultés à prévoir l'évolution de l'ataxie chez une personne donnée.**

### Maladies Rares info service



Dans le respect de l'anonymat, Maladies Rares Info Services répond à vos demandes d'information sur une maladie rare ou orpheline

Par téléphone au 01 56 53 81 36

Par courriel à partir du site internet : [www.maladiesraresinfo.org](http://www.maladiesraresinfo.org)

Par courrier postal :  
Maladies Rares Info Services  
Plateforme Maladies Rares  
96 rue Didot - 75014 Paris

#### Orphanet

Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.  
[www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)

## 2. Les différentes sortes d'ataxies cérébelleuses

### 2.1. Les ataxies d'origine génétique

#### 2.1.1. Un peu de biologie

L'être humain est constitué de plusieurs milliers de milliards de cellules. Les cellules de même type sont réunies en tissus, eux-mêmes réunis en organes. Il existe plus de 200 types de cellules : nerveuses (système nerveux, dont le cerveau et le cervelet), pulmonaires, cardiaques, sexuelles, sanguines, musculaires, etc.

La taille des cellules est environ de 0,02 millimètre (20 microns). Elles fonctionnent comme de petites usines produisant en particulier des protéines. Le rôle des protéines est très divers. Composants essentiels des muscles, elles peuvent être aussi des hormones, des anticorps, des enzymes, etc. La plupart des maladies génétiques sont liées à un défaut de fabrication d'une protéine.

Comme dans n'importe quelle usine, la production connaît plusieurs phases : réception de la matière première – acides aminés, notamment, qui, une fois assemblés, formeront une protéine –, lecture du procédé de fabrication, fabrication de la protéine et, enfin, expédition. Des déchets sont produits pendant ces différentes phases. Lorsque tout fonctionne bien, ils sont évacués hors de la cellule et emportés par la circulation sanguine pour élimination.

Chaque cellule possède un noyau où sont stockés tous les procédés de fabrication indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Cette sorte de grande bibliothèque renferme également toutes les informations nécessaires pour qu'un œuf, résultant de la rencontre fructueuse entre un spermatozoïde et un ovule (fécondation), devienne embryon, puis fœtus, etc. Bref, chaque cellule de l'organisme archive dans son noyau tout ce qu'il faut pour construire un individu et le faire fonctionner. Toutes ces informations sont écrites les unes à la suite des autres sur un support biologique : la molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique). L'ADN peut être vu comme une très longue phrase d'informations. Sa particularité est d'être écrite avec quatre lettres seulement : A, T, G et C. Ces « lettres » sont en fait de petites molécules – adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C) – appelées « bases azotées ».

#### Où sont donc les gènes ?

Si l'ADN est une phrase décrivant complètement un organisme, les gènes représentent certains mots de cette phrase. Ces « gènes-mots » sont les plans de montage nécessaires à la fabrication des protéines. Certains gènes sont actifs, d'autres non. Plusieurs gènes peuvent être impliqués dans le mécanisme de fabrication d'une seule protéine. Par ailleurs, un seul gène

peut intervenir dans des mécanismes produisant des protéines différentes.

Le noyau d'une cellule contient donc le génome, l'ensemble des plans de fabrication de l'individu. C'est ce génome que les parents transmettent à leurs enfants. Chaque enfant reçoit une moitié du génome de chacun de ses parents. C'est pour cette raison que le génome est souvent appelé le support de l'hérédité. Près de 25 000 gènes ont été répertoriés chez l'homme grâce au décryptage du génome humain. La taille des gènes est très variable. Elle peut passer d'une centaine à 1 million de « lettres » (les bases azotées). Un gène s'écrira par exemple : TGGATCTGTTAAGATATGCACAGTCTATTTTTGTATAGTATTGA...

### Un gène qui bégaye

Dans le cas de l'ataxie de Friedreich, c'est un triplet GAA qui se répète en trop grand nombre dans un gène appelé FXN. La sévérité de la maladie varie en fonction du nombre de GAA en trop.

– De 7 à 32 GAA à la suite les uns des autres : le gène est fonctionnel. La protéine dont il commande la fabrication est normale, il n'y a donc pas de maladie.

– Une centaine de GAA à la suite les uns des autres : la maladie est peu sévère.

– Plus de 800 GAA à la suite les uns des autres : formes sévères de la maladie.

Ces expansions de triplets diminuent plus ou moins fortement le fonctionnement du gène, en l'occurrence la production de frataxine dans le cas de l'ataxie de Friedreich. Cette protéine est indispensable au bon fonctionnement des « centrales énergétiques » des cellules : les mitochondries. Le rôle d'un médicament serait par exemple de redonner aux mitochondries leurs capacités de production d'énergie.

En fait, il s'écrira plutôt :  
TGG ATC TGT TAA GAT ATG CAC AGT  
CTA TTT TTT GTA TAG TAT TGA...

En effet, les « syllabes » des « mots » sont toujours de trois « lettres ». Celles-ci sont appelées « codons » ou encore « triplets ». Un grand nombre de gènes responsables d'ataxies cérébelleuses possèdent une région dans laquelle un triplet est répété de trop nombreuses fois. Ce « bégaiement » – on parle d'expansion du triplet – rend le gène défectueux. Il fabrique alors une protéine anormale.

Il est important de noter que chaque gène est présent en double exemplaire dans le génome. Un exemplaire – le terme scientifique est « allèle » – provient du père ; l'autre, de la mère. Il arrive souvent que les allèles apportés par chaque parent ne soient pas identiques. Disons que chaque allèle a bien la même fonction, mais ne produit pas tout à fait la même chose. Par exemple, le gène « couleur des pétales » d'une plante pourrait avoir deux allèles identiques (rouge-rouge) ou différents (rouge-blanc). C'est bien le même gène, avec la même fonction, mais pas avec le même résultat.

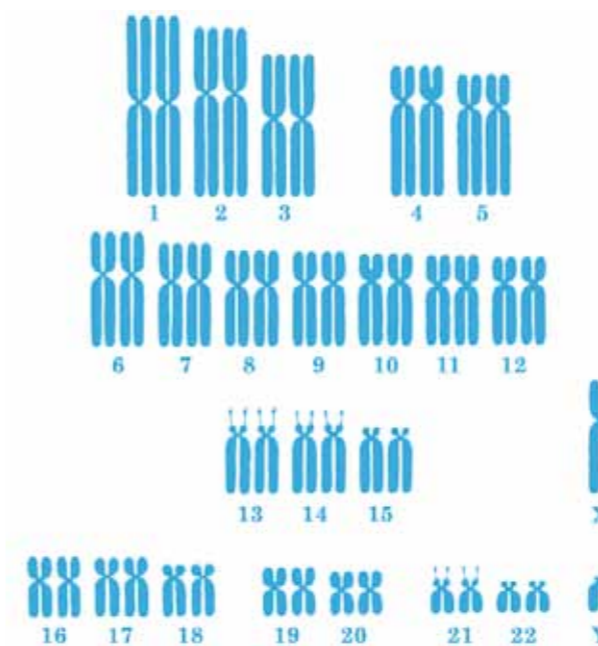
Si les allèles sont différents, deux cas sont possibles. Soit les allèles sont de forces égales, alors ils « s'expriment » tous les deux. La plante ayant deux allèles différents (rouge-blanc) de forces égales aura donc des pétales roses. Soit un allèle a la priorité sur l'autre, il est le seul à s'exprimer. Il est dit « dominant ». Dans ce cas, la plante aura des pétales soit blancs, soit rouges, selon l'allèle qui domine. L'allèle qui reste muet est dit « récessif ».

### Et les chromosomes ?

Périodiquement, les cellules se divisent en deux cellules « filles ». Elles se reproduisent. Lors de cette division, la longue molécule d'ADN adopte une forme très particulière : elle se divise en plusieurs morceaux qui se pelotonnent en

prenant une forme caractéristique de « grand X ». Ce sont les chromosomes. Le caryotype (ou caryogramme, c'est-à-dire la carte des chromosomes) est réalisé en photographiant tous les chromosomes d'une cellule. Ils sont ensuite disposés par paires et classés par taille. Des caryotypes sont faits dans le but de détecter des anomalies chromosomiques, comme trois chromosomes 21 au lieu de deux, ou d'identifier certains aspects du génome, comme le sexe. Un caryotype à haute résolution est un examen de deuxième intention, toujours réalisé après un caryotype standard. Il peut détecter des anomalies chromosomiques plus petites.

Le nombre de chromosomes est propre à chaque espèce. L'être humain en possède 46, plus exactement 23 paires, car les chromosomes vont par deux : une paire de chromosomes sexuels – appelés X et X pour la femme, X et Y pour l'homme – et 22 paires de chromosomes non sexuels, numérotées de 1 à 22. Lorsqu'une cellule se reproduit, chaque cellule « fille » ne reçoit qu'un seul exemplaire de chromosomes, soit 23. Elle les duplique par la suite, comme une photocopieuse en quelque sorte, pour en obtenir 46.

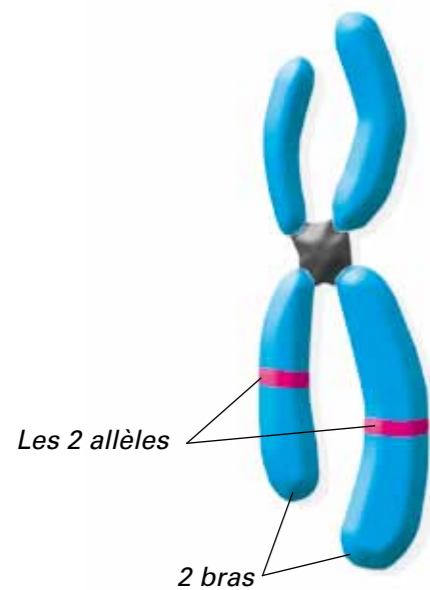


Les 46 chromosomes d'un homme

### Précisions de Pierre Rustin, ancien président du conseil scientifique de CSC

Dans une population, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux ou d'hommes, il existe pour un gène donné différentes variations de séquences : pour chacune, on parlera d'un allèle ; donc, pour un gène, il existe plusieurs allèles possibles. Chaque gène est en double exemplaire, l'un reçu de la mère, l'autre du père. Un individu peut recevoir deux allèles identiques ou différents pour un même gène. Les notions de dominance ou de récessivité des allèles font référence aux conséquences fonctionnelles de l'expression des allèles, ce qui détermine le phénotype, c'est-à-dire ce qui se voit à l'examen : par exemple, chez les plantes, la couleur des pétales ; chez les animaux, celle des poils ; mais aussi, chez l'homme, le fait que l'on soit malade ou non malade. On distingue le cas où les deux allèles s'expriment : on parlera d'allèles codominants. Si, à la suite d'une mutation, le produit du gène muté prend le dessus sur l'autre, le gène muté ou l'allèle correspondant sont dits « dominants ». C'est le cas, par exemple, quand le produit d'un seul gène suffit à entraîner une maladie. Cas extrême : lorsque le produit du gène intoxique l'organisme jusqu'à ne pas permettre la vie, on parlera de gène dominant létal. Un tel gène ne pourra pas se propager d'une génération à l'autre s'il s'exprime très tôt dans la vie. Autre situation : il faut que les deux gènes reçus des parents soient mutés pour que la maladie soit présente, on parlera alors d'allèles ou de gènes récessifs. Ou encore : bien que deux copies de chaque gène soient présentes, une seule copie s'exprime, l'autre restant silencieuse à la suite, par exemple, d'une modification biochimique. Les situations où les gènes, cette fois-ci les deux copies, restent silencieux sont d'ailleurs très fréquentes ; ainsi, au cours du développement, certains gènes ne sont exprimés qu'un petit moment et restent silencieux le restant de la vie. Finalement, le produit de certains allèles ne fonctionne pas, on parlera alors d'allèles nuls.

Le cas des cellules sexuelles est différent. Elles ne possèdent qu'un seul exemplaire de chromosomes. Seule la fécondation résultant de la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule rétablira le bon nombre, les 46 chromosomes, dans l'oeuf ainsi obtenu.



Les deux exemplaires du même gène (les allèles) sont portés par le même chromosome, de part et d'autre de ses « bras ».

### 2.1.2. Généralités

Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique sont des maladies neurologiques causées par un ou plusieurs gènes défectueux. On dit qu'ils portent des « mutations » (actuellement on utilise plutôt le terme de « variations pathogènes »). Les gènes responsables de ces maladies rares sont en cours d'identification. On en connaît déjà plus de 200.

Les ataxies cérébelleuses d'origine génétique sont divisées en deux grands groupes, en fonction de leur mode de transmission génétique : **les ataxies de transmission dominante et celles de transmission récessive. Elles débutent toujours de façon insidieuse avec une évolution lentement progressive.**

Dans le cas des ataxies de transmission

dominante, il suffit qu'un des allèles du gène soit muté pour que la maladie se déclare. Le gène muté ou défaillant peut provenir de l'un des deux parents, lui-même malade, ou encore muter spontanément, les deux parents n'étant alors pas malades.

Dans le cas des ataxies de transmission récessive, les deux allèles du même gène doivent être mutés. En effet, si un seul était déficient, l'autre allèle non muté serait dominant et assumerait son rôle, ce qui empêcherait la maladie de se déclarer. Un individu possédant un seul allèle récessif déficient est dit « porteur sain ». Il n'est donc pas malade. Pour qu'il y ait un risque de transmission d'une ataxie récessive, les parents doivent être tous les deux des porteurs sains. Pour plus d'informations, lire les parties « Diagnostic » des ataxies cérébelleuses de transmission dominante (ACAD) et des ataxies cérébelleuses de transmission récessive (ACAR) dans les pages suivantes.

Lorsque le gène muté se situe sur un chromosome non sexuel, la transmission est dite « autosomique ». Une ataxie dite « liée à l'X » signifie que la mutation provient d'un gène situé sur le chromosome sexuel X.

Bien que la recherche progresse à grands pas, il n'existe pas encore de traitement permettant la guérison.

En revanche, la rééducation fonctionnelle (incluant kinésithérapie et orthophonie) et quelques traitements symptomatiques peuvent considérablement améliorer la qualité de vie des personnes ataxiques. Un diagnostic précoce et un bon suivi retardent l'évolution et l'apparition de complications et peuvent, notamment dans le cas de syndromes cérébelleux non évolutifs, permettre de compenser les déficits. **C'est pourquoi une prise en charge médicale et paramédicale est indispensable.**

### 2.1.3. Les ataxies de transmission dominante

#### • Caractéristiques

Les ataxies cérébelleuses autosomiques\* dominantes (ACAD) touchent environ 5 personnes sur 100 000. Il y a environ 3 000 malades en France. La maladie atteint préférentiellement les adultes âgés de 25 à 50 ans. Cependant, un début dès l'enfance ou au contraire plus tardif, après l'âge de 60 ans, est possible. L'affection touche aussi bien les femmes que les hommes. Les ACAD se manifestent de façon très variable d'un malade à un autre, y compris dans une même famille. Des gènes différents peuvent être en cause suivant les cas. Autrement dit, ces ataxies constituent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène. Elles évoluent progressivement sur plusieurs décennies ; cependant, les signes peuvent rester stables pendant plusieurs années. Ces ACAD se caractérisent le plus souvent par une atteinte progressive de la démarche, de la posture et des extrémités (gène pour écrire, mouvements non coordonnés), de l'articulation des mots (dysarthrie) et/ou par des troubles oculomoteurs, comme la diplopie (vision double) ou le nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire).

Avant l'apport des recherches en génétique, les ataxies cérébelleuses dominantes étaient appelées selon leurs signes cliniques ou les lésions observées : ataxie de Pierre-Marie (ou hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre-Marie), atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC) de type Menzel, atrophie corticale pure de Holmes ou maladie de Machado-Joseph.

Aujourd'hui, elles sont classées en quatre groupes : I, II, III et IV (lire le descriptif ci-après). Dans la classification génétique, ces maladies sont désignées sous le nom d'ataxies spinocérébelleuses ou SCA (spinocerebellar ataxia

en anglais) et sont numérotées selon l'ordre chronologique de la description du gène mis en cause, qu'il soit identifié ou seulement localisé sur un chromosome : de SCA1 à SCA49 (au moment où ce livret est finalisé – Été 2021).

### LES ATAXIES CÉRÉBELLEUSES AUTOSOMIQUES DOMINANTES (ACAD) DE TYPE I

Cette forme d'ataxie est la plus fréquente. Les troubles de l'équilibre sont en général révélateurs. Les autres signes de l'atteinte du cervelet sont plus tardifs : paralysie des mouvements des yeux (ophtalmoplégie) ; raideur d'une partie ou de tout le corps (dystonie) ; diminution de la motricité (syndrome dit « pyramidal », dû à une atteinte partielle ou complète de la voie pyramidale, le nerf responsable de la commande motrice entre le cerveau et la moelle épinière) ; troubles de la sensibilité profonde (sensibilité permettant d'avoir conscience de la position du corps) ; diminution du volume des muscles (amyotrophie). Très rarement, une dégradation intellectuelle peut être observée. Ces différentes manifestations apparaissent progressivement au cours de la maladie.

#### Le phénomène d'anticipation

Beaucoup de mutations identifiées sont dues à une trop grande répétition de triplets de « lettres » dans le gène, le faisant « bégayer ». Cette expansion de triplets a tendance à augmenter à chaque génération, notamment pour les ACAD de type II, mais aussi pour les ACAD de type I. Plus les triplets sont nombreux et plus la maladie est grave et apparaît tôt au fur et à mesure des générations. C'est le phénomène d'anticipation. Dans certains cas assez exceptionnels, la maladie peut même apparaître chez un enfant avant qu'elle se soit manifestée chez le parent qui lui a transmis le gène anormal.



Les recherches en génétique ont montré que les ACAD de type I peuvent être dues à l'altération d'au moins cinq gènes différents, ce qui rend leur étude particulièrement complexe. L'ataxie de Pierre-Marie correspond probablement à une ACAD de type I. L'ataxie de Machado-Joseph est une SCA3 de type I. Les gènes identifiés, ou seulement localisés (on sait sur quel chromosome se trouve le gène muté, mais on ne sait pas encore comment il s'écrit), dans les ACAD de type I sont : SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA9, SCA14, SCA16, SCA17, SCA19, SCA21, SCA22, SCA27 et SCA29.

### LES ACAD DE TYPE II

Cette forme est relativement rare. Elle se caractérise par le fait que le syndrome cérébelleux s'accompagne d'une atteinte oculaire : baisse de la vision liée à une dégénérescence de la rétine dans sa région centrale. La maladie évolue vers une atteinte de la vision périphérique, pouvant aboutir à une perte de la vision (cécité). Les autres manifestations associées sont les mêmes que celles observées dans le type I. L'âge de début est extrêmement variable, allant de la première enfance à plus de 70 ans. Si la maladie survient avant l'âge de 20 ans, l'atteinte visuelle peut précéder les troubles de l'équilibre, alors que l'inverse se produit dans les formes plus tardives.

Un seul gène (SCA7) est responsable de tous les cas d'ataxies cérébelleuses de type II.

### LES ACAD DE TYPE III

Cette forme se caractérise par une ataxie cérébelleuse pure, donc sans autre signe observable que l'atteinte du cervelet. Elle apparaît habituellement à l'âge adulte, mais des formes précoces existent. L'évolution est plus lente que dans les autres types.

Les gènes identifiés (ou seulement localisés) dans les ACAD de type III sont : SCA5, SCA6, SCA8, SCA11, SCA12, SCA15, SCA23, SCA26, SCA28, SCA30 et SCA31.

### LES ACAD DE TYPE IV

Les ACAD de type IV sont caractérisées par des ataxies et des épilepsies.

Les gènes identifiés (ou seulement localisés) dans les ACAD de type IV sont : SCA10, SCA13, SCA18, SCA20, SCA25, et l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA).

#### • Diagnostic

Le diagnostic d'une ataxie cérébelleuse autosomique dominante est effectué à partir des signes cliniques observés chez le malade. L'étude de l'arbre généalogique peut apporter des éléments importants. L'examen par résonance magnétique nucléaire (IRM) apporte des informations supplémentaires. Il montre une atrophie du cervelet et souvent du tronc cérébral, sauf dans les ACAD de type III, où l'atrophie est limitée au cervelet.

Enfin, dans un certain nombre de cas, le diagnostic peut être confirmé par un test génétique. En effet, il est possible d'identifier quelques gènes responsables d'ataxies cérébelleuses dominantes (sept gènes parmi les différentes SCA). Mais, actuellement, la plupart ne sont pas accessibles à un test génétique de routine, et beaucoup d'analyses sont réalisées dans un cadre de recherche soumis à des réglementations législatives différentes. Pour cela, des explications adaptées à chaque personne et à sa maladie doivent être données en consultation.

#### Le test présymptomatique

Le test présymptomatique concerne toute personne majeure qui a un risque de développer une maladie génétiquement déterminée et qui souhaite connaître son statut génétique avant l'apparition des signes de la maladie. Vous trouverez plus d'informations sur les conditions de réalisation de ce test dans le chapitre « La prise en charge médicale ».

### Confusion avec d'autres maladies

Différentes maladies peuvent être confondues avec les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes. Il s'agit notamment d'autres affections neurologiques génétiques, comme l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (DRPLA), les paraplégies spastiques héréditaires, la maladie de Huntington et l'ataxie de Friedreich. L'examen génétique, lorsqu'il est réalisable, peut aider à faire la différence entre ces diverses affections. Enfin, il convient d'éliminer d'autres ataxies de causes diverses : métaboliques, inflammatoires, vasculaires, tumorales, etc.

#### • Transmission

Les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes se transmettent de génération en génération. Le risque pour un malade de transmettre la maladie à chacun de ses enfants est de un sur deux.

Dans les dessins suivants, le cercle représente un type de gène. Les deux points colorés à l'intérieur du cercle sont les deux allèles de ce gène. Le point rouge signifie que l'allèle est muté, donc déficient.

Dans certains cas, la maladie peut survenir même si la personne n'a aucun antécédent familial. Il s'agit alors d'une mutation nouvelle.

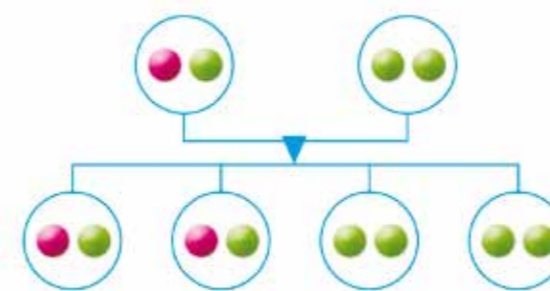


Figure 1 : une personne souffrant d'une ACAD et souhaitant avoir un enfant avec une personne non malade a un risque de transmettre son allèle muté, donc sa maladie, une fois sur deux, et ce, à chaque grossesse.

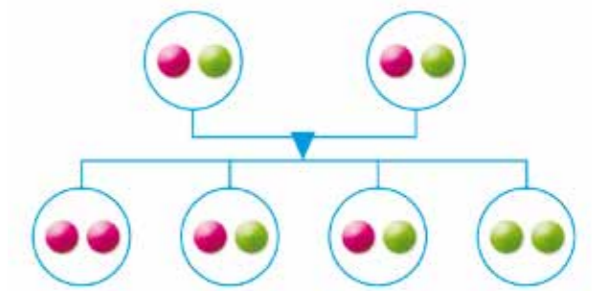


Figure 2 : deux personnes souffrant d'une ACAD auraient une chance sur quatre d'avoir un enfant sain.

#### Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) est réalisable, sur le plan technique, si l'anomalie génétique a pu être mise en évidence chez le futur parent. Il est effectué à partir d'un peu de liquide extrait de la cavité amniotique, l'une des trois enveloppes de l'œuf dans lequel se trouve le fœtus. L'amniocentèse permet d'établir le caryotype standard du fœtus, donc de réaliser un diagnostic génétique, et de rechercher certaines infections fœtales (toxoplasmose, cytomégalovirus).

Cet examen, qui ne nécessite pas, la plupart du temps, d'anesthésie locale, comporte un risque faible de fausse couche qu'il convient au préalable de discuter en consultation de génétique. Si le DPN est positif, une interruption médicale de grossesse (IMG) est possible.

#### Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a été autorisé par la loi de bioéthique de 1994 dans le cas de couples ayant un risque de transmettre une « maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Le recours au DPI implique de passer par une fécondation in vitro (FIV) autorisant l'implantation dans l'utérus de la future maman d'un ou de deux embryons qui ne portent pas l'anomalie génétique. Cette voie permet de s'affranchir des éprouvantes interruptions médicales de grossesse souvent rencontrées lors du diagnostic

prénatal. L'usage du DPI pose de nombreuses questions d'ordre éthique, notamment dans le type et le nombre de maladies recherchées chez l'embryon à implanter. Il n'est possible que dans quatre centres hospitaliers : Clamart, Montpellier, Nantes et Strasbourg.

#### • **Traitement**

Il n'existe pas encore de traitement susceptible d'enrayer la dégénérescence des cellules nerveuses, responsable de la maladie. Les traitements actuels sont symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils essaient de combattre certains symptômes. Ils tentent également de préserver l'autonomie. Néanmoins, les recherches avancent, certains traitements dont la thérapie génique sont à l'étude sur des modèles animaux. Des apports financiers importants et réguliers sont à même de faire aboutir les recherches plus vite. Deux facteurs peuvent aussi faire beaucoup : la chance et le hasard. Ils seraient encore plus déterminants si les chercheurs talentueux qui travaillent sur ces maladies rares étaient plus nombreux !

#### 2.1.4. Les ataxies de transmission récessive

#### • **Caractéristiques**

Les ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR) touchent environ 6 personnes sur 100 000. Il y a approximativement 3 600 malades en France. Dans la plupart des cas, la maladie connaît un début précoce, avant l'âge de 20 ans, mais des formes de révélation tardive ne sont pas exceptionnelles. Elle touche aussi bien les femmes que les hommes. Les ACAR constituent un groupe hétérogène de maladies affectant les systèmes nerveux central et périphérique – ainsi que, parfois, d'autres systèmes et organes. Elles se caractérisent par la dégénérescence ou le développement anormal du cervelet et de la moelle épinière. Ces ataxies sont dues à des mutations de gènes spécifiques, dont certains ont été identifiés, tels que le gène de la frataxine dans l'ataxie de Friedreich. Les

ACAR se sont longtemps résumées quasi exclusivement à l'ataxie de Friedreich et à l'ataxie-télangiectasie. Grâce à la mise en évidence de nombreux gènes ces dernières années – gène de la protéine de transfert de l'alphatocophérol (vitamine E) dans l'ataxie avec déficit isolé en vitamine E (AVED), de l'aprataxine dans l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 1 (AOA1), de la sénataxine dans l'ataxie avec apraxie oculomotrice de type 2 (AOA2), de la saccine dans l'ataxie ARSACS (Ataxie Récessive Autosomique de Charlevoix-Saguenay) etc. –, il est possible de diagnostiquer de nombreuses ataxies récessives. Près de la moitié d'entre elles restent néanmoins « non étiquetées ».

Les ACAR recouvrent donc un grand nombre de maladies rares, les plus fréquentes au sein de la population d'origine européenne étant de loin l'ataxie de Friedreich (prévalence d'environ 1 sur 50 000) l'ataxie-télangiectasie (0,5 sur 100 000) et l'ataxie ARSACS. Les autres formes comme l'AVED, l'AOA1 et l'AOA2 sont un peu moins fréquentes.

Les ACAR peuvent être divisées en quatre types, suivant des critères cliniques et génétiques :

- les ataxies liées à une mutation d'une protéine mitochondriale ;
- les ataxies associées à des anomalies métaboliques ;
- les ataxies associées à des anomalies de réparation de l'ADN ;
- les autres formes d'ataxies.

#### **Exemples d'ACAR liées à une mutation d'une protéine mitochondriale**

#### **ATAXIE DE FRIEDREICH**

Identifiée en 1881 par le neurologue allemand Nicolas Friedreich, cette ataxie est de loin l'ACAR la plus fréquente en Europe. De 1 000 à 1 500 personnes sont atteintes en France. La fréquence des porteurs sains est de 1 sur 90. Cette maladie est due à la mutation de l'allèle

d'un gène chez un ancêtre caucasien. L'Europe, les pays slaves et méditerranéens, les États-Unis sont touchés. Elle est absente au Japon, en Afrique noire et probablement en Chine. Quelques cas ont été répertoriés en Inde.

Les symptômes de la maladie apparaissent avant l'âge de 20 ans dans 80 % des cas, parfois avant l'âge de 2 ans. Des formes très tardives (plus de 60 ans) sont possibles. Outre l'ataxie, des troubles de l'élocution et de l'articulation de la parole sont courants. La déglutition, le mouvement des yeux, l'acuité visuelle ou l'audition peuvent être atteints plus tardivement. Une atteinte cardiaque, des troubles ostéoarticulaires (scoliose, pieds creux) et un diabète sont parfois associés.

Dans la quasi-totalité des cas, cette ataxie est due à une expansion d'un triplet GAA dans les deux allèles du gène FXN porté par le chromosome 9. Cette expansion diminue l'expression du gène devant produire la frataxine, protéine qui aurait un rôle dans l'incorporation du fer par les mitochondries (petites unités responsables de la production d'énergie dans les cellules de l'organisme). La mort des cellules nerveuses pourrait être due à la toxicité du fer non utilisé qui s'accumulerait dans les cellules, au dysfonctionnement des mitochondries, etc.

#### **ATAXIE LIÉE À UNE MUTATION DU GÈNE ADCK3**

Cette ataxie est appelée ARCA2 ou SCAR9. Elle est due à la mutation du gène ADCK3, dont le rôle est de produire une protéine impliquée dans la synthèse de la coenzyme Q10. Cette substance, appelée aussi « ubiquinone », intervient directement au sein des mitochondries pour transformer l'énergie contenue dans la nourriture en énergie utilisable par le corps humain.

Il s'agit d'une ataxie cérébelleuse pure, peu évolutive, débutant avant l'âge de 10 ans.

#### **ATAXIES RÉCESSIVES MITOCHONDRIALES**

Les ataxies récessives mitochondriales sont dues à une mutation du gène produisant la polymérase gamma. Cette substance est une enzyme nécessaire à la production de l'ADN des mitochondries, qui est différent de l'ADN du noyau des cellules. Une diminution de la production de polymérase gamma conduit à une baisse de la fonction des mitochondries.

Ces ataxies sont dominées par une ataxie proprioceptive, qui se manifeste par une instabilité de la station debout et de la marche. Une ataxie cérébelleuse peut être associée, ainsi qu'une atteinte cognitive, des troubles psychiatriques, des crises épileptiques, etc.

#### **ATAXIE SPINOCÉRÉBELLEUSE DE DÉBUT INFANTILE**

Cette ataxie est appelée communément IOSCA. Là encore, le fonctionnement des mitochondries est affecté par une mutation d'un gène produisant la protéine *twinkle*, une enzyme spécifique de l'ADN mitochondrial. Cette ataxie débute avant l'âge de 2 ans et n'a été décrite, jusqu'à présent, qu'en Finlande.

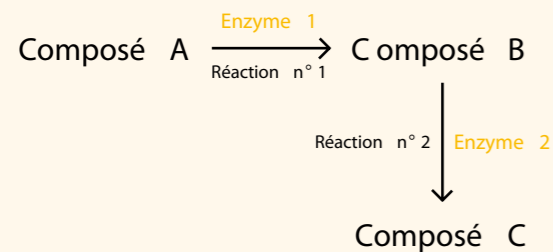
#### **Exemples d'ACAR liées à une déficience métabolique**

#### • **Définitions**

Une enzyme est une molécule, souvent une protéine, capable d'accélérer les réactions chimiques qui ont lieu à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules. Ce sont des catalyseurs biologiques. Lorsque le gène responsable de la production d'une enzyme subit une mutation, il n'est plus en mesure de fabriquer une enzyme fonctionnelle. Les réactions dépendantes de cette enzyme ne sont plus ou mal effectuées, c'est ce qu'on appelle un « déficit enzymatique ». Dans le corps, les réactions chimiques ne sont pas isolées. Elles font partie de successions de réactions imbriquées les unes dans les autres :

c'est le métabolisme. Cet ensemble cohérent de transformations moléculaires se déroule de manière ininterrompue dans la cellule. Il suffit qu'une seule de ces réactions soit altérée pour que la chaîne soit rompue.

#### Schéma explicatif d'une chaîne de réactions métaboliques rompue lors d'un déficit enzymatique



L'enzyme 1 est déficiente. La réaction n° 1 ne peut pas se faire. Le composé A s'accumule, car il n'est pas dégradé. Le composé B n'est pas synthétisé. La réaction n° 2 ne peut donc pas avoir lieu, bien que l'enzyme 2 soit fonctionnelle. La chaîne est bloquée.

Un déficit enzymatique entraîne donc un désordre cellulaire par la carence d'un composé (B ou C dans l'exemple) ou par la toxicité de composés qui s'accumulent (A), à l'origine de maladies métaboliques.

#### ATAXIE AVEC DÉFICIT EN VITAMINE E (AVED)

Le gène responsable de l'AVED produit une protéine, appelée TTPA, assurant le transfert et le recyclage de la vitamine E dans les cellules de l'organisme. La vitamine E est un antioxydant qui protège la cellule des dégâts causés par des molécules particulièrement réactives : les radicaux libres. Si cette protéine est déficiente, la vitamine E n'est plus recyclée et disparaît rapidement du corps après son absorption. Privés de l'effet protecteur de la vitamine E, les neurones seront lésés par les radicaux libres. Cette ataxie est presque aussi fréquente que l'ataxie-télangiectasie. Elle touche essentiellement des familles originaires du bassin méditerranéen. L'âge auquel

début la maladie se situe entre 5 et 15 ans dans sa forme méditerranéenne, alors que celle présente au Japon commence entre 20 et 50 ans. Ses symptômes sont très proches de ceux de l'ataxie de Friedreich, au point qu'on l'appelle parfois « ataxie de Friedreich-like », mais la présence de problèmes cardiaques et de diabète est plus rare. Une simple prise de sang pour doser le taux de vitamine E suffit à différencier l'AVED de l'ataxie de Friedreich. Un taux de vitamine E inférieur à 1,7 milligramme par litre de sang, en l'absence d'une autre pathologie (maladie de Crohn, mucoviscidose, etc.), doit faire penser à l'AVED. Cette ataxie est traitée par la prise quotidienne de vitamine E par voie orale. Le traitement empêche la maladie de progresser. Il doit être associé à la rééducation fonctionnelle. Un test génétique existe, mais il n'est pas nécessaire au diagnostic. Il est cependant recommandé pour dépister les frères et sœurs, afin de pouvoir, en cas de résultat positif, commencer un traitement avant l'apparition des premiers signes de la maladie.

#### ABÊTALIPOPROTÉINÉMIE

Cette maladie se traduit par l'absence ou par une forte diminution, dans le sang du patient, d'une variété de protéines : les bêtalipoprotéines. L'anomalie génétique se situe au niveau du gène qui produit une protéine responsable de la bonne absorption des graisses dans l'organisme. La maladie fait chuter les taux de cholestérol et de triglycérides. Par ailleurs, elle entraîne une carence en vitamine E et donc des troubles neurologiques. Les symptômes apparaissent entre 6 et 12 ans et sont proches de ceux de l'AVED pour ce qui concerne les troubles neurologiques. Il existe un traitement, qui ne peut être prescrit qu'avec un encadrement et un contrôle médicaux.

#### XANTHOMATOSE CÉRÉBROTENDINEUSE

La xanthomatose cérébrotendineuse est due à une mutation d'un gène qui

produit une enzyme de la famille des hydroxylases intervenant dans la formation des acides biliaires. Outre une accumulation de cholestanol – qui n'est plus dégradé par les acides biliaires –, cette maladie se caractérise par des diarrhées dans la première enfance, une cataracte précoce, des xanthomes tendineux (petites tumeurs bénignes situées sur les tendons) dans l'adolescence et à l'âge adulte, et par l'apparition de troubles neurologiques : syndrome cérébelleux, signes pyramidaux, voire une atteinte cognitive. Le traitement repose sur la prise quotidienne d'acide chénodésoxycholique, qui se substitue aux acides biliaires déficients.

#### MALADIE DE REFSUM

La maladie de Refsum est une maladie du métabolisme, autosomique récessive, décrite en 1946 par le Norvégien Sigvald Bernhard Refsum. Elle est due à une anomalie génétique entraînant le déficit d'une enzyme responsable de la dégradation des acides gras comme l'acide phytanique. Issu des aliments, cet acide doit être régulièrement dégradé. Son accumulation progressive dans tous les organes provoque des lésions essentiellement dans la rétine, le système nerveux central et les nerfs périphériques. Les symptômes débutent habituellement entre 10 et 20 ans et associent une ataxie cérébelleuse, une polyneuropathie démyélinisante (atteinte des nerfs périphériques s'accompagnant d'une inflammation et d'une dégradation de la myéline, la gaine qui entoure les cellules nerveuses), une surdité et une rétinite pigmentaire. Le traitement repose essentiellement sur un régime mis en place lors de la consultation pluridisciplinaire au centre de référence : régime pauvre en acide phytanique, que l'on trouve dans les produits laitiers, le poisson, la viande des ruminants et la graisse. Il doit être encadré par un diététicien.

#### AUTRES ATAXIES

Une ataxie cérébelleuse peut révéler d'autres maladies métaboliques : la maladie de Niemann-Pick de type C, certaines gangliosidoses, la maladie de Krabbe, ou encore le CDG syndrome. Le CDG (Congénital Disorders of Glycosylation) est dû à un déficit enzymatique au niveau de la glycosylation. La glycosylation est une chaîne de réactions chimiques permettant d'ajouter un glucose à une protéine : on obtient une glycoprotéine. Le plus courant est le CDG 1a.

#### Exemples d'ACAR liées à un déficit de la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou du métabolisme de l'acide ribonucléique (ARN)

Gardez à l'esprit que chaque cellule stocke dans son noyau tous les procédés de fabrication des protéines indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Les instructions sont « écrites » dans l'ADN. En sachant que le lieu de production des protéines est à l'extérieur du noyau, comment le procédé de fabrication y est-il envoyé ? La cellule copie les informations nécessaires de l'ADN sur une molécule appelée « acide ribonucléique (ARN) ». Elle produit en quelque sorte une photocopie portée par un messenger. Une fois hors du noyau, la « photocopie » sera lue et la production de protéines pourra démarrer.

Il n'est pas rare que des erreurs de transcription interviennent lorsque la cellule fait une copie de son ADN. Heureusement, des mécanismes de réparation sont prévus pour les corriger. Des gènes sont impliqués dans ces mécanismes ; s'ils sont altérés, alors les mécanismes de réparation aussi, ce qui peut engendrer, entre autres, différentes ataxies.

#### ATAXIE-TÉLANGIECTASIE

Cette ataxie débute le plus souvent avant l'âge de 5 ans, mais des formes tardives sont possibles. Elle s'accompagne de

nombreux signes cliniques : ataxie, apraxie oculomotrice, télangiectasies oculaires et cutanées (dilatation permanente des vaisseaux, sous forme de fines lignes de couleur rouge à violet, pouvant mesurer de quelques millimètres à quelques centimètres de long), déficit immunitaire, etc. La personne atteinte connaît des infections à répétition et peut avoir une prédisposition à certains cancers.

#### ATAXIE AVEC APRAXIE OCULOMOTRICE DE TYPE 1 (AOA1)

L'AOA1 est due à la mutation d'un gène appelé APTX, situé sur le chromosome 9. Il est responsable de la production de l'apratatine, protéine impliquée dans le mécanisme de réparation de l'ADN. Cette ataxie débute le plus souvent avant l'âge de 10 ans, mais des formes tardives existent. Le symptôme majeur est l'ataxie cérébelleuse. Dans 80 % des cas, des mouvements anormaux, chorée (mouvements incontrôlables, brusques et irréguliers, de courte durée, de tout ou partie du corps) ou dystonie (contractions musculaires intenses et involontaires), sont présents. Ils peuvent diminuer au cours de l'évolution. Les autres symptômes sont : apraxie oculomotrice, retard mental et polyneuropathie sensitive et motrice particulièrement sévère.

#### ATAXIE AVEC APRAXIE OCULOMOTRICE DE TYPE 2 (AOA2)

L'AOA2 est l'ataxie récessive la plus fréquente après l'ataxie de Friedreich. L'anomalie génétique provient de la mutation d'un gène appelé SETX, situé sur le chromosome 9. Ce gène produit la sénataxine, une enzyme jouant un rôle dans la maturation et la terminaison des ARN. Lorsqu'un seul allèle de ce gène est muté, il peut être impliqué dans des formes familiales de sclérose amyotrophique de transmission dominante (ALS4).

Cette ataxie débute dans l'adolescence. Ses symptômes sont l'ataxie cérébelleuse, une apraxie oculomotrice dans

25 % à 50 % des cas, une polyneuropathie sensitive et motrice moins sévère que pour une AOA1, et parfois une raideur d'une partie ou de tout le corps (dystonie).

#### ATAXIE SPINOCÉRÉBELLEUSE AVEC NEURO-PATHIE AXONALE (SCAN1)

Cette ataxie a été détectée et décrite dans une seule famille. Elle est associée à une mutation du gène TDP1, situé sur le chromosome 14. Ce gène est responsable de la production d'une enzyme impliquée dans la réparation des cassures de l'ADN.

Elle débute généralement dans l'enfance avec une ataxie, une polyneuropathie sensitivomotrice axonale, mais pas d'apraxie oculomotrice.

#### Exemples d'autres formes d'ataxies cérébelleuses autosomiques récessives

#### ATAXIE SPASTIQUE DE CHARLEVOIX-SAGUENAY (ARSACS)

L'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay est due à des mutations dans le gène SACS produisant la sachsine. Le rôle de cette protéine serait d'assister d'autres protéines en les aidant à conserver leur structure tridimensionnelle en bon état. La sachsine serait donc une protéine « chaperon ».

L'Arsacs débute vers l'âge de 2 ans, mais, dans certains cas, les premiers symptômes n'apparaissent que vers 10 ans. Ces symptômes sont essentiellement une paraparésie spastique\* progressive, se compliquant par la suite d'une ataxie cérébelleuse, puis d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale. Des anomalies ophtalmologiques caractéristiques sont possibles.

#### ATAXIE CÉRÉBELLEUSE DE TYPE 1 (ARCA1)

L'ARCA1 est due à une mutation d'un gène produisant une protéine de la famille des spectrines, appelée SYNE1.

Elle pourrait avoir un rôle dans l'architecture du cervelet.

Cette ataxie débute entre 17 et 46 ans. Elle est caractérisée par une ataxie cérébelleuse pure, c'est-à-dire sans autre symptôme particulier, hormis une irritation pyramidale chez certains patients. Elle est peu évolutive.

#### SYNDROME DE MARINESCO-SJÖGREN (MSS)

Comme pour l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, ce syndrome est dû à une déficience d'un gène impliqué dans la production d'une protéine chaperon.

Le syndrome débute dans la petite enfance. Il associe une ataxie, un retard mental et une cataracte de début infantile ou juvénile. Une atteinte musculaire, voire un hypogonadisme (dysfonctionnement des ovaires ou des testicules) sont des signes cliniques possibles.

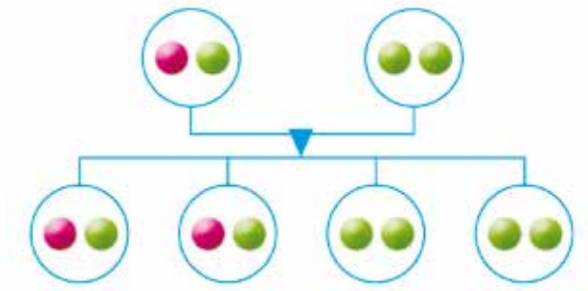
#### • Diagnostic

Le diagnostic clinique des ACAR doit être confirmé par des examens complémentaires de neuroimagerie (IRM, scanner), des tests électrophysiologiques, et des analyses génétiques lorsque le gène responsable de la maladie a été identifié. Un diagnostic clinique et génétique correct est essentiel pour adapter le pronostic, le conseil génétique et, dans certains cas, le traitement pharmacologique. En raison du mode de transmission autosomique récessif, les antécédents familiaux sont rares.

#### • Transmission

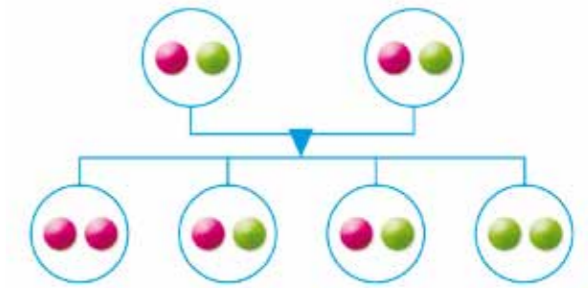
Dans les dessins suivants, le cercle représente un type de gène. Les deux points colorés à l'intérieur du cercle sont les deux allèles de ce gène. Le point rouge est l'allèle récessif muté.

Couple comprenant un porteur sain



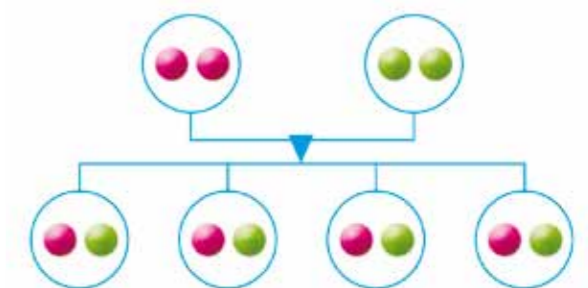
Dans ce cas, le couple n'a aucun risque de donner naissance à un enfant malade. Il y a un risque sur deux que leur enfant soit porteur sain à son tour.

Couple comprenant deux porteurs sains



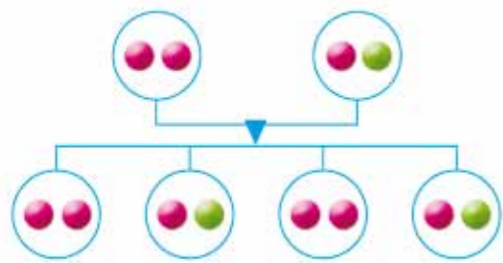
Chaque descendant d'un couple dont les conjoints sont porteurs sains a un risque sur quatre d'être malade. Le risque d'être porteur sain est de un sur deux.

Couple comprenant une personne atteinte d'une ataxie cérébelleuse autosomique récessive (ACAR)



Dans ce cas, le couple donnera toujours naissance à un enfant porteur sain de la maladie.

Couple comprenant une personne atteinte d'une ACAR et un porteur sain de la même ACAR



La probabilité de transmission des deux gènes mutés est de 50%.

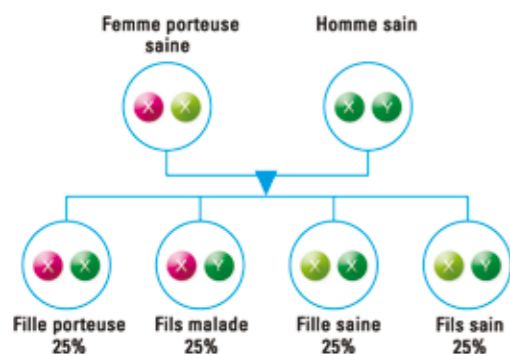
#### • Traitement

À ce jour et sauf exception, la plupart de ces ataxies n'ont pas de traitement spécifique. Seule la rééducation permet d'améliorer ou de ralentir l'évolution des signes cliniques de la maladie. Les ACAR sont des pathologies à la fois rares et complexes, mais leur description s'est nettement améliorée ces quinze dernières années. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques reliant l'anomalie génétique identifiée à la dégénérescence cérébelleuse, ainsi que la mise au point de méthodes d'exploration et de diagnostic génétiques de plus en plus sophistiquées et de traitements efficaces sont les défis des prochaines décennies.

#### 2.1.5. Les ataxies liées à l'X

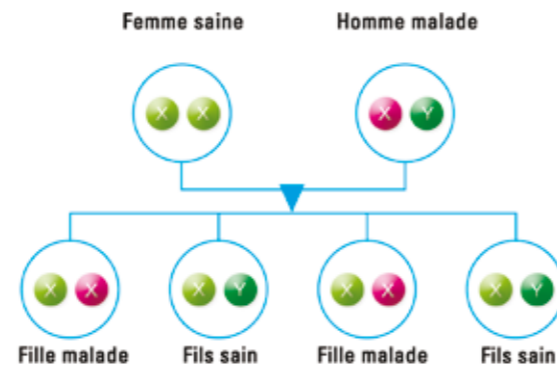
##### • Caractéristiques

Les ataxies liées à l'X peuvent être de transmissions dominante ou récessive. La mutation est portée par le chromosome X.



Transmission récessive liée à l'X  
(le cas «homme porteur sain» n'est pas représenté)

Le risque d'avoir un garçon malade est de 25% à chaque grossesse. Un homme porteur du chromosome X muté sera malade et donnera naissance uniquement à des garçons sains et des filles porteuses.



Transmission dominante liée à l'X  
(le cas «femme malade» n'est pas représenté)

Dans ce cas, le risque d'avoir une fille malade est de 50% à chaque grossesse.

#### 2.1.6. Les ataxies d'origine mitochondriale

##### • Caractéristiques

Ces ataxies sont différentes des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives mitochondriales (ACAR), car la mutation est ici portée par l'ADN des mitochondries (petites unités responsables de la production d'énergie dans les cellules de l'organisme). Il existe en effet une petite quantité de notre ADN qui n'est pas portée par les chromosomes dans le noyau des cellules mais qui se situe à l'intérieur même des mitochondries. On appelle cet ADN : ADN mitochondrial (pour les distinguer de l'ADN nucléaire). Les syndromes MERRF, MELAS, de Kearns-Sayre et NARP sont les plus connus.

##### • Diagnostic

Le diagnostic peut être posé grâce à la lecture précise (le séquençage) de l'ADN mitochondrial.

Lors de la fécondation, l'ovule et le spermatozoïde apportent tous deux leur matériel (ou patrimoine) génétique, leur

ADN, mais à une petite différence près : seul l'ovule apporte son ADN mitochondrial. Les mitochondries du spermatozoïde sont en effet détruites au moment de la fécondation. Les mitochondries de la cellule-œuf proviennent exclusivement de l'ovule. La transmission de l'ADN mitochondrial se fait donc uniquement de la mère à l'enfant, ce qui implique qu'une maladie liée à une mutation d'un gène mitochondrial est forcément d'origine maternelle.

#### 2.1.7. Les ataxies congénitales

##### • Caractéristiques

Les ataxies congénitales sont caractérisées par la présence d'un syndrome cérébelleux qui se présente initialement sous la forme d'une hypotonie et d'un retard psychomoteur à la naissance ou dans les premiers mois de vie, symptômes auxquels succède une ataxie cérébelleuse dans la petite enfance, chez des enfants qui font habituellement des progrès. S'y associe fréquemment des troubles oculomoteurs, une déficience intellectuelle de sévérité variable qui peut néanmoins être absente, et parfois d'autres signes neurologiques ou extra-neurologiques. Il s'agit essentiellement de maladies génétiques, avec des causes multiples. Les ataxies congénitales sont considérées comme des pathologies développementales, non-progressives.

##### • Particularités des ataxies du très jeune enfant

La symptomatologie du syndrome cérébelleux chez le très jeune enfant diffère de celle de l'adulte ou de l'enfant plus âgé. Le signe principal est une hypotonie, responsable d'un retard dans les acquisitions motrices, tenue de tête, tenue assise, puis debout, préhension des objets. Par la suite, le tonus s'améliore et le syndrome cérébelleux prend sa forme classique, ataxie de la tête, du tronc, ataxie de la marche, dysmétrie, adiadococinésie, tremblement, dysarthrie. Les acquisitions psychomotrices se font avec plus ou moins de retard, la marche autonome

pouvant être acquise au-delà de l'âge de 10 ans dans certains cas. Peu d'enfants n'accèdent pas à la marche autonome. Le syndrome cérébelleux s'améliore au fil des années mais persiste de façon variable jusqu'à l'âge adulte.

Des troubles oculomoteurs à type d'apraxie oculo-motrice, poursuite saccadique, nystagmus sont fréquemment associés. Ces signes sont difficiles à caractériser chez le tout petit et peuvent donner une impression de malvoyance. La déficience intellectuelle (DI) est un signe associé inconstant, certains enfants ayant une intelligence tout à fait normale. Lorsqu'elle est présente, la DI est de sévérité très variable, de légère, permettant une scolarité normale au moins dans les petites classes, au prix de quelques adaptations, à sévère. Le développement du langage peut être normal mais est parfois retardé. La lenteur est une des caractéristiques du syndrome cérébelleux. Elle se manifeste dans les gestes mais affecte également la vitesse de traitement, et peut gêner les apprentissages et la scolarité, même en dehors de toute déficience intellectuelle. Une fatigabilité de sévérité variable est fréquente.

D'autres signes neurologiques sont parfois présents : épilepsie, neuropathie périphérique, syndrome pyramidal. Une atteinte neurosensorielle peut être associée à l'ataxie (rétinopathie, atrophie optique, surdité). Indépendamment de l'intérêt évident de les dépister pour une meilleure prise en charge du patient, ces signes associés prennent toute leur importance lors de la démarche de diagnostic étiologique.

##### • Causes génétiques des ataxies congénitales

Une anomalie chromosomique emportant tout ou partie d'un gène important peut être responsable d'une ataxie congénitale. Ce type d'anomalie est rare mais doit être recherché par un examen approprié (array-CGH).

Les anomalies du métabolisme, accessibles à un diagnostic biochimique à partir de prélèvement sanguin, urinaire ou de liquide céphalo-rachidien (anomalie de glycosylation des protéines, cytopathie mitochondriale, maladie lysosomale de type gangliosidose, déficit en transporteur intracérébral du glucose, etc...) ne représentent pas plus de 1% des ataxies congénitales. Il est important de les écarter, à la fois pour le conseil génétique et pour la prise en charge qui peut être spécifique (régime cétogène dans le déficit en transporteur du glucose, etc...).

La majorité des ataxies congénitales est liée à des causes génétiques non métaboliques. Tous les modes de transmissions sont possibles (autosomique récessif, autosomique dominant, lié à l'X, sporadique) mais dans 60% des cas, il s'agit d'un mécanisme génétique accidentel (mutation « de novo » non présente chez les parents).

L'identification des gènes responsables a bénéficié des techniques de séquençage haut débit et en particulier du séquençage d'exome. Plus de 40 gènes sont désormais connus. Ces gènes codent pour des protéines intervenant dans des voies métaboliques très différentes, métabolisme du glutamate (GRM1, SPTBN2, GRID2), canaux ioniques (CACNA1A, ITPR1, CA8, KCNJ10, KCNC3), mitochondrie (SACS, PMPCA, ADCK3), migration neuronale (VLDLR), protéines chaperones (SIL1), anomalie de l'autophagie (RUBICON, SNX14), ou mécanisme physiopathologique inconnu (WDR81, ABCB7, ATCAY, ATP2B3). Les gènes les plus fréquemment impliqués sont ITPR1, CACNA1A, KIF1A, SPTBN2, KCNC3 et BRAT1.

## 2.2. Les ataxies sporadiques ou acquises

### • Caractéristiques

Les ataxies sporadiques ou acquises ont des causes très diverses. Elles peuvent être d'origine infectieuse, auto-

immune, inflammatoire, paranéoplasique, tumorale, toxique (éthanolique), traumatique, etc. Souvent le mode d'apparition des symptômes est très rapide voir brutal.

Les syndromes cérébelleux paranéoplasiques sont définis par l'association du trouble neurologique avec un cancer systémique, en l'absence d'invasion du système nerveux par la tumeur, de métastases ou de causes toxiques, infectieuses, métaboliques ou carencielles. Ils touchent aussi bien les hommes que les femmes, mais les proportions sont différentes en fonction du type de tumeur associé. L'âge de survenue reflète l'âge de survenue des cancers.

Dans plus de 60 % des cas, le syndrome cérébelleux est diagnostiqué avant la découverte de la tumeur (plusieurs mois avant parfois). Celle-ci est initialement de petite taille, et un traitement curatif du cancer peut être envisagé si un diagnostic précoce est fait.

L'auto-immunité peut également être impliquée dans certains cas d'ataxies cérébelleuses d'origine non paranéoplasique. Par exemple, le syndrome cérébelleux avec anticorps anti-GAD touche essentiellement des femmes (90 %), avec un âge médian de 55 ans au début de la symptomatologie cérébelleuse. Une histoire familiale de maladie auto-immune telle que diabète insulino-dépendant ou maladies thyroïdiennes est fréquente.

Le syndrome cérébelleux associé à une hypersensibilité au gluten touche, quant à lui, principalement des hommes (65 %), avec un âge moyen de 54 ans au début des troubles cérébelleux. Aucune histoire familiale d'ataxie cérébelleuse n'a été relevée.

### Glossaire

Autosomique : non lié à un chromosome sexuel.

Protéine : sorte de long collier de perles, chaque perle étant un acide aminé, replié en pelote. C'est la structure tridimensionnelle de cette pelote qui donne à la protéine sa fonction biologique.

Paraparésie : désigne la paralysie légère des membres inférieurs. C'est une forme atténuée de paraplégie. Une paraparésie spastique est une affection héréditaire autosomique dominante. Elle est rare et évolutive. Elle se caractérise par une diminution de la force des jambes. Le terme « spastique » signifie « caractérisé par des spasmes ».

# LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE



“ Je suis atteinte d'une ataxie spinocérébelleuse appelée SCA3. On dit aussi maladie de Machado-Joseph. Elle est héréditaire. Le hasard a voulu que j'aie également un problème neurologique autre que l'ataxie. Après une opération chirurgicale, j'ai passé un certain temps dans un centre de rééducation fonctionnelle en milieu hospitalier. C'était la première fois que je voyais autant de spécialistes de santé, excepté, bien sûr, les traditionnels infirmiers, aides-soignants, médecins et chirurgiens.

Ergothérapeutes, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues et neuro-psychologues, ils étaient tous là pour m'aider à rééduquer mon corps. Rééduquer le geste pour mieux réaliser les différentes activités de la vie quotidienne, faire un travail sur la marche et sur l'équilibre afin d'accroître mon autonomie, évaluer et exercer ma mémoire, mon attention ou mon aptitude au calcul, prendre à bras-le-corps mes difficultés psychologiques liées à la maladie ou réactivées par elle, etc. Les exercices ne manquent pas !

Les séances de rééducation corrigent bien évidemment les problèmes survenus à la suite de mon intervention, mais également les difficultés liées à mon ataxie cérébelleuse. Outre les astuces destinées à me corriger, j'apprends aussi des "petits trucs" à mettre en place dans mon logement. Ce travail de rééducation est primordial, il conditionne un minimum de confort de vie et d'autonomie. Même si cela est pénible, le résultat final est sans appel.

”

Cécile

- |   |    |
|---|----|
| 1. La prise en charge médicale et paramédicale                                | 46 |
| 1.1. Le médecin de famille (ou médecin traitant)                              |    |
| 1.2. Les médecins spécialistes neurologues, généticiens et neuro pédiatres    |    |
| – La consultation de génétique  |    |
| – Comment préparer sa consultation  |    |
| 1.3. Les consultations pluridisciplinaires                                    |    |
| 1.4. Les centres de référence   |    |
| 1.5. Les centres de compétences   |    |
| – Réaliser un test présymptomatique   |    |
| 2. La prise en charge médicale  | 49 |
| 2.1. Les centres de réadaptation fonctionnelle                                |    |
| 2.2. La prise en charge psychologique   |    |
| 2.3. Rééduquer toutes les fonctions atteintes du fait du syndrome cérébelleux |    |
| – La kinésithérapie   |    |
| – L'orthophonie   |    |
| – L'ergothérapie  |    |
| – L'orthoptie   |    |
| 3. Le dossier personnel   | 52 |
| 3.1. Que doit contenir le dossier ?   |    |
| 3.2. Le DMP : Comment et pourquoi ?   |    |

# La prise en charge médicale

**Vous trouverez dans ce chapitre des informations importantes sur la prise en charge médicale des adultes et des enfants, les deux pouvant en effet être différentes : comment préparer sa consultation, que sont et font les centres de compétences et les centres de référence, quid de la prise en charge paramédicale et de l'utilité du dossier personnel médical ?**

## 1. La prise en charge médicale et paramédicale

### 1.1. Le médecin de famille (ou médecin traitant)

Le rôle du médecin de famille, ou médecin traitant, est fondamental. Il est le médecin « de premier recours » dès que survient un problème. Il connaît bien le malade et travaille en collaboration avec d'autres spécialistes. Le médecin traitant ne peut cependant pas connaître toutes les maladies rares. Lorsqu'il suspecte une maladie neurologique, il peut proposer à son patient de rencontrer un neurologue. C'est le spécialiste des maladies touchant le système nerveux : cerveau, moelle épinière, ainsi que les nerfs et leurs racines.

### 1.2. Les médecins spécialistes neurologues, généticiens et neuro-pédiatres

Si le médecin traitant pense qu'il s'agit d'une maladie génétique, il peut envoyer son patient consulter un neurologue, un neuro-pédiatre ou un généticien. Avoir une prise en charge par l'un de ces spécialistes est important.

Le médecin généticien est le spécialiste de l'investigation, du diagnostic et de la prise en charge des personnes

chez lesquelles on suspecte – ou qui présentent – une ou des anomalies génétiques. Il est le spécialiste du conseil génétique et des tests de dépistage. De par sa formation et le type de pathologies souvent rares (orphelines) dont il s'occupe, il est régulièrement amené à participer à des recherches fondamentales et cliniques.

Suivant les troubles liés au syndrome cérébelleux, le malade peut en outre être orienté vers un ophtalmologue, un médecin de rééducation fonctionnelle, un cardiologue, un urologue, un endocrinologue, etc.

Vous trouverez de nombreuses informations d'ordre médical (la vaccination antigrippale chez l'adulte, les antibiotiques, les anesthésies générales, etc.) dans la Lettre d'informations aux professionnels de santé n° 1 publiée par CSC et disponible sur son site Internet : [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr), rubrique « informer les soignants », puis « fiches pratiques ».

### La consultation de génétique

La consultation de génétique examine très attentivement l'histoire de la maladie, les antécédents personnels et familiaux, et les symptômes présentés. Suite à l'entretien préalable, le médecin généticien procédera à un

## L'errance diagnostique

Vous ou votre enfant êtes en errance diagnostique ? Le fait d'avoir identifié le syndrome cérébelleux vous permettra de bénéficier de tout ou partie de ces prises en charge paramédicales. L'absence d'identification du gène n'empêche en aucun cas la mise en place de ces rééducations lorsque le besoin en sera identifié par vous ou par les spécialistes. CSC veille chaque année à soutenir la recherche de nouveaux gènes en finançant tous les appels d'offres y correspondant.

examen clinique très détaillé, au cours duquel il cherchera d'éventuels signes dysmorphiques (forme du visage, des yeux, du nez ou des oreilles, implantation des cheveux, plis des mains et des pieds, etc.). L'ensemble de ces particularités individuelles peut en effet orienter vers une origine génétique.

Si le généticien le juge nécessaire, il prescrira des examens complémentaires (dosages biologiques, radiographies, etc.). Et s'il s'oriente vers une maladie génétique précise, il proposera un test génétique, si celui-ci existe, pour établir un diagnostic avec certitude. Pour pouvoir réaliser ces tests, les parents de l'enfant, ses représentants légaux ou le patient adulte doivent signer un consentement éclairé. Ils peuvent également refuser ou se rétracter à tout moment.

Si le prélèvement est rapide – une simple prise de sang ou éventuellement un prélèvement de peau –, les tests génétiques nécessitent souvent plusieurs semaines à plusieurs mois d'analyse. Sachez par ailleurs qu'une consultation de génétique dure plus longtemps qu'une consultation classique : il faut en effet expliquer au patient ce qu'est une maladie génétique, les modes de transmission et les risques pour les générations suivantes. Pour intégrer et assimiler toutes ces informations, plusieurs entretiens avec le patient sont souvent nécessaires. Dans certains services, un psychologue

assiste à la consultation. Sa présence est très fortement souhaitable.

### Comment préparer sa consultation ?

La consultation médicale est un moment essentiel. Elle est souvent attendue avec impatience et anxiété, d'autant que les délais d'attente sont souvent de plusieurs mois. C'est pourquoi il nous semble important que le patient et son accompagnant s'y préparent au mieux.

#### • Avant la consultation

Il est recommandé de préparer la consultation pour transmettre au mieux votre histoire en tant que malade, en recensant tout d'abord maladies, opérations, allergies et en réunissant les comptes rendus d'autres consultations et documents médicaux en votre possession. Préparer un arbre généalogique de la famille peut aussi être utile.

Réfléchissez à ce que vous souhaitez préciser au spécialiste : les signes inhabituels et les symptômes relevés par votre médecin traitant ou par votre entourage, mais aussi les douleurs inexpliquées, les intolérances à certains aliments, les traitements particuliers suivis récemment ou actuellement, etc. Quand c'est possible, n'hésitez pas à relever la date d'apparition de ces signes, leur périodicité et leur intensité. Ces informations pourraient être utiles au spécialiste.



- **Pendant la consultation**

N'hésitez pas à poser des questions ! Surtout si certains termes employés par le médecin vous sont inconnus, si vous souhaitez avoir des informations sur des examens qu'il vous prescrit et si vous désirez connaître ses éventuelles hypothèses concernant la maladie.

Pensez à demander les certificats nécessaires pour obtenir ou renouveler vos droits : le remboursement à 100 % dans le cas d'une affection de longue durée (ALD), la prestation de compensation du handicap (PCH), etc.

Submergé par l'émotion, il n'est pas facile de retenir tout ce qui a été dit pendant la consultation. Il peut de fait être opportun et bienvenu d'être accompagné. Cette deuxième personne pourra en effet, le cas échéant, préciser ce qui a été dit.

Vous êtes par ailleurs en droit, si vous le souhaitez, de demander un second avis auprès d'un autre médecin.

Le Code de la santé publique (article L 1111-7) énonce que « toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenue par des professionnels et des établissements de santé ». En conséquence, si vous le demandez, vous avez le droit d'accéder au dossier médical soit en le consultant sur place (avec remise de copies des documents, le cas échéant), soit en vous faisant envoyer sa copie à votre adresse. Les frais de reproduction et d'envoi peuvent alors être à la charge de la famille.

### 1.3. Les consultations pluridisciplinaires

On les trouve dans certains CHU et dans les centres de référence. Les consultations pluridisciplinaires font intervenir des médecins spécialistes,

des professionnels paramédicaux (selon les pathologies : kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, psychomotricien, conseiller en génétique), une assistante sociale et parfois, quand le patient est un enfant, une institutrice.

Le but de ces consultations ? Faire un bilan global des différents aspects de la maladie et, si besoin, réajuster la prise en charge. Les contextes cliniques, c'est-à-dire les symptômes de la maladie, et l'environnement familial sont étudiés. L'ambition est ici de déterminer comment mieux soigner le malade et l'aider, ainsi que sa famille.

### 1.4. Les centres de référence

Mis en place en 2006, les centres de référence maladies rares (CRMR) ont été choisis pour leur connaissance de la maladie, le nombre de malades suivis, leurs travaux de recherche et leur collaboration avec les associations concernées. Les professionnels peuvent les contacter en cas de besoin.

Les centres de référence n'ont pas vocation à se substituer aux centres de soins qui prennent en charge le patient près de son domicile. Ils ont une mission de conseil, tant pour l'enfant que pour l'adulte, d'orientation et de recherche, et contribuent au diagnostic des maladies.

En lien avec la Haute Autorité de Santé (HAS), les centres de référence établissent des protocoles nationaux de diagnostic et de soins pour permettre la prise en charge par l'assurance maladie de médicaments et de produits indispensables pour les maladies rares. Lorsque le diagnostic est établi, le centre de référence propose une prise en charge avec les centres de compétences ou d'autres acteurs de santé.

### 1.5. Les centres de compétences

Les structures de prise en charge au

niveau régional sont identifiées sous le nom de « centres de compétences ». Leur fonction est d'assurer la prise en charge et le suivi des patients dans leur région et de participer aux diverses missions des centres de référence. Ces derniers ont un rôle d'expertise et de recours à l'échelle nationale. Aux niveaux régional ou interrégional, les centres de compétences établissent le diagnostic de la maladie rare et organisent la prise en charge du patient en lien avec les centres de référence et les structures sanitaires et médicosociales de proximité.

La liste des centres de compétences est disponible en annexe et sur le site d'Orphanet : [www.orpha.net](http://www.orpha.net), rubrique « Répertoire des centres experts ».

## 2. La prise en charge médicale

### 2.1. Les centres de réadaptation fonctionnelle

Séjourner dans un centre de réadaptation fonctionnelle peut aider à faire le point sur les capacités du malade ainsi que sur sa prise en charge médicale et paramédicale. Certains ont plus une « vocation » de répit, à l'instar de celui d'Hendaye. D'autres sont axés sur un travail spécifique. C'est le cas de l'hôpital Henri Gabrielle à Lyon qui a développé un programme « PAMPERO » spécial ataxie, créé avec les patients des associations CSC et AFAF. Ce stage de réadaptation de 4 semaines, unique en France, s'inscrit de manière précoce dans le parcours de soin des patients et a pour but de faire retrouver aux participants l'estime et la confiance en eux en leur permettant d'évaluer leurs capacités, de retrouver des repères corporels sécurisants, de se reconditionner à l'effort, d'améliorer la posture, l'équilibre, la coordination et la précision, et enfin, d'échanger et partager avec les autres participants.

### Réaliser un test présymptomatique

Le test présymptomatique (ou prédictif) concerne toute personne majeure ayant un risque de développer une maladie génétiquement déterminée et souhaitant connaître son statut génétique avant que les signes de la maladie n'apparaissent. Il est envisagé à l'occasion d'une consultation de génétique. Seule la personne à risque peut en faire la demande et elle est libre d'y renoncer à tout moment, même à l'annonce du résultat. Le test présymptomatique est en effet loin d'être un acte médical neutre. Son résultat lève l'ambiguïté pour la personne à risque.

De fait, de nombreuses précautions sont prises pour qu'elle ait le temps de réfléchir à sa décision de procéder ou non au test, avec l'aide, par exemple, des participants d'une structure pluridisciplinaire. La démarche peut durer plusieurs mois. Un suivi psychologique est en outre proposé en cours de consultation et pendant la communication des résultats, et ce, quels qu'ils soient. Un résultat favorable peut en effet parfois générer des réactions négatives.

Le dispositif d'information de la parentèle a été modifié en 2004. Depuis, si une anomalie génétique est avérée, la personne à risque, ou ses parents pour les mineurs, est/sont dans l'obligation d'en informer la famille. Elle peut le faire elle-même ou demander à son médecin de le faire à sa place. Ces modalités d'information doivent être définies dans le dossier médical que constitue le médecin lors des consultations de préparation et se font dans les conditions prévues par la loi (1).

(1) <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027592003/>

## Chartes de réadaptation fonctionnelle

CSC, l'AFAP et l'ASL ont signé avec l'AP-HP deux chartes dites « de réadaptation fonctionnelle ». Grâce à elles, les adhérents des trois associations peuvent bénéficier, sur prescription médicale, de séjours de réadaptation fonctionnelle et de répit dans les hôpitaux marins de Berck-sur-Mer (Pas-de-Calais) ou d'Hendaye (Pyrénées-Atlantiques). Ces séjours de trois à six semaines sont réservés à des malades âgés de 18 ans et plus, atteints d'une maladie neurodégénérative rare.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter :

- Évelyne Delion, 09 71 45 46 14, eve-jc-delion@wanadoo.fr
- Hubert Boeuf, 05 46 76 54 94, csc.ecoute@gmail.com

### 2.2. La prise en charge psychologique

Quand la maladie survient, elle touche la personne directement concernée évidemment mais aussi sa famille, et suscite des réactions très diverses. Des blocages peuvent, par exemple, empêcher les discussions sur ce sujet grave, tant au sein de la famille qu'avec les proches. Dans le contexte familial, cela s'explique assez facilement : chacun souffre, ressent la souffrance de l'autre et veut l'épargner. Le fait que la maladie débute parfois à l'adolescence, période déjà complexe en termes de communication, ne facilite pas les échanges.

Après l'annonce de la maladie, d'une certaine manière, il faut réapprendre à vivre et à parler. Dans ces circonstances, solliciter un soutien psychologique peut aider chacun à exprimer ses pensées, sa souffrance et ses craintes, contribuer à renouer les liens familiaux et mieux vivre avec la maladie. Chacun, s'il le souhaite, doit ainsi pouvoir trouver, à différents moments du parcours du patient, un lieu d'écoute pour partager son ressenti, mieux comprendre ses réactions et ainsi faire évoluer sa « relation » avec la pathologie.

**Cette prise en charge psychologique est primordiale pour les enfants, notamment pour travailler sur la remédiation cognitive, la gestion des émotions ainsi que sur les codes**

### **sociaux, l'inhibition, la flexibilité mentale et bien d'autres domaines essentiels à leur construction.**

Les psychologues exercent dans les hôpitaux, les centres médico-psychologiques et les cabinets privés (en libéral). La prise en charge des consultations par la sécurité sociale est très variable d'une situation à l'autre, et peut même être nulle. Dans ce cas, n'hésitez pas à contacter votre mutuelle pour vérifier ce que prévoit votre contrat. Vous pouvez également constituer une prise en charge PCH (voir page 63).

Vous pouvez aussi solliciter notre permanence commune avec l'AFAP et l'ASL : « écoute psy » tous les mardis de 15 heures à 19 heures, au 09 70 46 51 65 ou par courriel : ataxiepsy@hotmail.fr (voir page 87).

### 2.3. Rééduquer toutes les fonctions atteintes du fait du syndrome cérébelleux

#### • La kinésithérapie

La kinésithérapie a pour but de préserver le plus longtemps possible les capacités physiques du malade. Chez les enfants, elle leur permet aussi de progresser pour acquérir certaines fonctions motrices surtout lorsqu'ils sont hypotoniques dès la naissance.

La kinésithérapie se concentre sur : le travail musculaire, pour entraîner ou ré-entraîner le malade à l'effort ; le travail de l'équilibre ; le traitement de la raideur et de la spasticité ; le traitement d'éventuelles douleurs, notamment par des massages, des étirements ou de la balnéothérapie, etc. Selon les cas, la kinésithérapie respiratoire peut être utile.

Il est conseillé de faire plusieurs séances par semaine, soit en cabinet libéral, à domicile ou en centre spécialisé (Sessad, centre de réadaptation fonctionnelle, hôpital de jour, etc.). Ces séances sont prescrites par un médecin. Le malade peut renforcer les bénéfices de la kinésithérapie grâce à des exercices quotidiens et la pratique d'activités physiques selon ses possibilités et ses affinités.

#### • L'orthophonie

L'orthophoniste intervient sur les troubles du langage, de la parole, de la voix et de la déglutition. Il est donc tout indiqué pour prendre en charge un malade rencontrant des difficultés d'articulation (dysarthrie), de voix (dysphonie) ou de déglutition (dysphagie). Une à deux séances par semaine sont nécessaires. On conseille en général de faire des séries de vingt ou trente séances, renouvelables à des rythmes variables. Elles seront l'occasion de travailler la relaxation et la détente musculaire, la respiration, l'articulation, le ralentissement du débit, etc.

L'objectif de ces séances est d'améliorer les possibilités de communication grâce à une meilleure intelligibilité et gestion du souffle dans la phonation. L'orthophoniste donnera aussi des conseils pratiques pour avaler, afin d'éviter des fausses routes, sources d'anxiété pour le malade, et pourra proposer une adaptation des mets et des recettes.

Plus spécifiquement pour les enfants et

adolescents, l'orthophoniste travaille sur les troubles d'apprentissages, les fonctions cognitives et exécutives (lexique, syntaxe, lecture, arithmétique, raisonnement, compréhension fines...). Les axes de travail suivants peuvent être d'un grand soutien :

- Le trouble du langage qui, en perturbant l'acquisition du langage oral et parfois la compréhension, complique l'apprentissage de la lecture ;
- Le trouble de la mémoire à long terme qui empêche de mémoriser le son associé à chaque lettre, la correspondance graphie-phonie pour la lecture par assemblage et des mots entiers pour la lecture par adressage (globale) ;
- La mémoire de travail faible, nécessaire pour manipuler et traiter les phonèmes et les syllabes en les mémorisant jusqu'à la fin du mot à déchiffrer.

Ce ne sont que des pistes, les bilans d'orthophonie permettent d'évaluer les difficultés et de définir les axes à privilégier selon le niveau de l'enfant ou de l'adolescent.

#### • L'ergothérapie

Pour un ergothérapeute, le bien-être et la santé du malade passent par la réalisation des activités qu'il souhaite ou doit faire. Effectuer ses soins personnels, se déplacer, communiquer, se divertir, travailler et bien d'autres occupations sont étroitement liés à la qualité de vie du malade. L'ergothérapeute veillera donc à le conseiller pour qu'il conserve un maximum d'autonomie dans sa vie quotidienne, son travail ou ses loisirs. Il pourra proposer des adaptations pour son habitation, des solutions pour ses déplacements (fauteuils, véhicules aménagés, etc.), l'utilisation d'aides techniques (siège de douche, rampes, élévateurs, etc.), des aménagements dans les sphères scolaire et professionnelle, le recours à un ordinateur avec logiciels et matériels adaptés, et de multiples astuces susceptibles de faciliter la vie quotidienne. Montrer les

mouvements à éviter et comment faire autrement, travailler sur la coordination des mouvements, la préhension, le graphisme, etc. font aussi partie de ses fonctions.

L'ergothérapeute exerce dans les hôpitaux au sein des consultations pluridisciplinaires, dans les centres de rééducation fonctionnelle, dans les centres médico-sociaux (Sessad, CAMSP, foyers de vie, etc.), au sein des associations de soins et de maintien à domicile et dans les maisons de matériel médical. Le plus souvent, il exerce en libéral et intervient à domicile mais les séances ne sont alors pas prises en charge par la sécurité sociale. Les enfants peuvent avoir besoin d'une séance de rééducation par semaine.

#### • **L'orthoptie**

L'orthoptiste est le spécialiste de la rééducation et la réadaptation de la fonction visuelle. Il dépiste, analyse et traite les troubles visuels sur ordonnance d'un ophtalmologue. A l'issue d'un bilan orthoptique, l'orthoptiste établit un diagnostic. Un trouble neurovisuel empêche de bien suivre les lignes lors de la lecture, de sauter correctement d'un mot à l'autre et de voir le mot en entier. L'enfant ne peut pas le photographier ni le reconnaître lorsqu'il le rencontrera ultérieurement. Ce trouble n'empêche pas d'apprendre à déchiffrer, mais compromet le passage à une lecture d'adressage automatisée. On parle de dyslexie visuelle, de dyslexie de surface ou encore de dyslexie lexicale.

Ce trouble neurovisuel peut être associé à un trouble de l'organisation spatiale qui empêche l'enfant de se repérer dans l'espace, a fortiori dans sa page de lecture. De plus, les difficultés de structuration spatiale et temporelle peuvent altérer les apprentissages en mathématiques, d'où la dyscalculie parfois associée.

Cette forme de rééducation est principalement indiquée pour les enfants qui présentent un strabisme et une vision

en saccades (des mouvements rapides et brefs des yeux, capitales à l'exploration visuelle).

La prise en charge orthoptique est accompagnée, le cas échéant, de conseils approuvés auprès de l'entourage proche du patient ou d'une prise en charge de rééducation pouvant être hebdomadaire.

Toutes les consultations et soins paramédicaux nécessitent une prescription par le médecin.

### **3. Le dossier personnel**

Il est vivement conseillé de se constituer un dossier personnel contenant toutes les informations liées au malade. Un grand classeur est un moyen simple et pratique. Il permet d'insérer là où on le souhaite de nouveaux documents.

#### **3.1. Que doit contenir le dossier ?**

##### • **Tout ce qui concerne les aspects médicaux**

Il est intéressant d'ajouter une sorte de journal de bord, dans lequel on peut noter des petits signes apparemment sans importance, mais qui peuvent se révéler précieux pour aider, par exemple, à établir un diagnostic. Dans ce journal, on peut faire un point régulier des progrès ou des évolutions, indiquer les problèmes posés dans la vie quotidienne...

##### • **Tous les documents relatifs à la prise en charge administrative**

Un dossier toujours prêt et réactualisé régulièrement peut se révéler très utile en cas d'hospitalisation d'urgence ou lorsqu'on rencontre un nouveau médecin.

#### **3.2. Le Dossier Médical Partagé (DMP) : comment et pourquoi ?**

Pour faciliter les échanges avec les médecins rencontrés, la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a instauré le DMP, qui, en 2020, n'est pas encore totalement déployé. Ce carnet de santé numérique ou dossier personnel numérisé a notamment pour intérêt d'être toujours accessible, en particulier, lors d'événements imprévus (accident, hospitalisation, etc...).

L'accès à votre DMP est hautement sécurisé. Les professionnels de santé autorisés (votre médecin traitant, infirmier, pharmacien...) et vous êtes les seuls à pouvoir le consulter :

- Vous pouvez ajouter ou masquer un document. Seul votre médecin traitant peut accéder à l'ensemble des informations contenues dans votre DMP.

- Vous pouvez gérer les accès à votre DMP (bloquer un professionnel de santé, supprimer une autorisation, rajouter une information)

- Vous êtes libre de demander à tout moment la fermeture de votre DMP.

- Le DMP n'est pas obligatoire et n'a aucun impact sur vos remboursements.

Pour en savoir plus ou bien le créer : <https://www.dmp.fr/web/dmp/patient/je-decouvre#LE-DMP-C-EST-POUR-QUI>

#### **Glossaire**

ALD : Affection de Longue Durée  
PCH : Prestation de Compensation du Handicap  
CRM : Centres de Référence Maladies Rares  
HAS : Haute Autorité de santé  
APHP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris  
DMP : Dossier Médical Partagé

# LE CONSEIL MÉDICAL ET PARAMÉDICAL

## Son rôle

Créé en 2005 et présidé par le Professeur Alexandra Durr, le Conseil Médical et Paramédical est composé de professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de patients ayant des maladies génétiques et/ou neurologiques. Leurs expériences et leurs connaissances de nos syndromes en font des experts.

## Les principales missions du Conseil Médical et Paramédical

- Améliorer la prise en charge et l'accompagnement des personnes ataxiques et de leur famille
- Aider les professionnels de santé à répondre aux questions les plus souvent posées par les malades (édition de la lettre d'informations sur les affections spinocérébelleuses)

## Un conseil commun

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

- CSC (Connaître le Syndrome Cérébelleux)
- AFAF (Association Française de l'Ataxie de Friedreich)
- ASL-HSP France

## Ses membres

Présidente : **Pr Alexandra DURR** – Neurogénéticienne – La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Claire EWENCZYK – Neurologue adulte – La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Perrine CHARLES – Neurologue adulte – La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Giulia COARELLI – Neurologue adulte – ICM, Paris

Dr Anna HEINZMANN – Neurologue adulte – ICM, Paris

Dr Cyril GOIZET – Neurogénéticien – Bordeaux

Dr Dominique MAZEVET – Médecin physique et réadaptation – La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Pauline LALLEMANT – Médecin physique et réadaptation pédiatrie – Trousseau, Paris

Dr Brigitte SOUDRIE – Médecin physique et réadaptation – Hendaye

Samy BENDAYA – Hendaye

Delphine BART – Hendaye

Dr Françoise POUSSET – Cardiologue – La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Jesus GONZALES – Pneumologue – La Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Georges CHALLE – ORL – La Pitié Salpêtrière, Paris

Aude MEUNIER – Assistante sociale

Stéphanie BOREL – Orthophoniste

Pr Marcela GARGIULO – Psychologue – La Pitié Salpêtrière, Paris

Ariane HERSON – Psychologue – La Pitié Salpêtrière, Paris

Martine FRISCHMANN – Psychologue


Marie-Christine NOLEN – Psychologue Clinicienne – Paris

Isabelle MAUMY – BT – CHU d'Angers

Hortense HURMIC – Attachée de recherche clinique – ICM, Paris

Elodie PETIT – Attachée de recherche clinique – ICM, Paris

Caroline SCICLUNA – Chargée de Mission – Paris



**Notre rôle :  
Vous soutenir dans  
votre quotidien**

# LA VIE PRATIQUE



“  
*Lorsqu’ont débuté chez moi les premiers déséquilibres inquiétants, et devant la prise au sérieux de ces symptômes par mon médecin traitant, j’ai rapidement pris contact avec CSC qui m’a fourni ce livret. J’y ai trouvé la réponse à beaucoup de mes questions, des pistes sérieuses pour orienter mes soignants et la preuve que je n’étais pas seul à ressentir ces troubles. Un véritable réseau d’échanges s’ouvrait à moi, c’est ce dont j’avais besoin pour renforcer mon mental qui était largement atteint. Aujourd’hui je suis passé de spectateur de ma maladie à acteur au sein de l’association CSC en devenant Vice-Président de celle-ci. Si ce nouveau livret vous apporte autant de réconfort qu’il m’en a apporté, c’est la preuve qu’on peut être utile malgré la maladie.*”

Pascal

1. L’assistante sociale	60
2. Les maisons départementales des personnes handicapées	61
3. L’invalidité et les autres aides	64
3.1. La mise en invalidité et la pension d’invalidité	
3.2. L’allocation supplémentaire d’invalidité	
3.3. Les aménagements au travail	
4. La prise en charge des soins	65
4.1. L’affection longue durée	
4.2. Une mutuelle ou assurance complémentaire santé	
4.3. Les transports	
5. La grossesse	66
6. L’aménagement du logement	66
7. Le permis de conduire	67
8. La fiscalité, les assurances, les emprunts	67
9. Les loisirs	68
10. Pour en savoir plus	68

# La vie pratique

**Vivre avec un handicap n'est pas facile : de réelles avancées ont été réalisées dans tous les domaines ces dernières années, mais de nombreux lieux et moyens de transport sont encore inaccessibles, les entreprises peinent toujours à recruter des personnes handicapées. Quant à la scolarisation des enfants handicapés, elle s'est bien améliorée mais peut l'être plus encore. S'il reste donc du chemin à parcourir pour que l'inclusion dans notre société soit totale, de nombreuses aides humaines, financières et matérielles existent pour nous accompagner au quotidien. Voici les principales...**

Quand la maladie et le handicap surviennent, nous pouvons nous sentir désemparés et impuissants face à ce bouleversement. Mais, peu à peu, nous reprenons le cours de notre vie. Les impératifs du quotidien nous forcent à réagir et à trouver des solutions pour continuer à aller à l'école ou à l'université, travailler, s'occuper de nos enfants, de notre maison, et aussi s'amuser, faire du sport, partir en vacances.

Grâce à la détermination et à la ténacité d'associations de personnes handicapées, des dispositifs ont été créés pour aider les personnes malades ou handicapées à vivre mieux. C'est en effet en partageant leur expertise, en se faisant l'écho de leurs besoins auprès des décideurs, des instances administratives, des entreprises et du grand public, que ces associations ont et font encore évoluer les prises en charge, les aménagements urbains et le regard sur le handicap.

## 1. L'assistante sociale

Pilier central de toutes ces solutions,

l'assistante sociale est une précieuse source d'informations et de conseils sur les droits liés à la maladie ou au handicap. Son accompagnement, adapté à chacun, permet d'améliorer la situation sociale et financière du consultant. Elle peut ainsi être sollicitée pour constituer un dossier pour faire valoir les droits du malade, obtenir des aides, trouver une solution de placement en établissement ou une prise en charge adaptée aux besoins de la personne...

Il est possible de rencontrer un assistant de service social dans les services hospitaliers où le malade est suivi dans les MDPH, à la CAF ou auprès des assurances maladie. Certaines mairies proposent des permanences d'assistantes sociales dans le cadre des centres communaux d'action sociale (CCAS), obligatoires pour les communes de plus de 1 500 habitants. Les départements disposent également d'un service social départemental, parfois nommé « Point solidarité », « Maison de la solidarité » ou encore « Maison de la métropole ». Des travailleurs sociaux y tiennent des permanences et des rencontres sur rendez-vous.

Dans tous les cas, pour vous aider au mieux, il est essentiel que ces interlocuteurs aient une bonne connaissance des droits spécifiques des personnes handicapées.

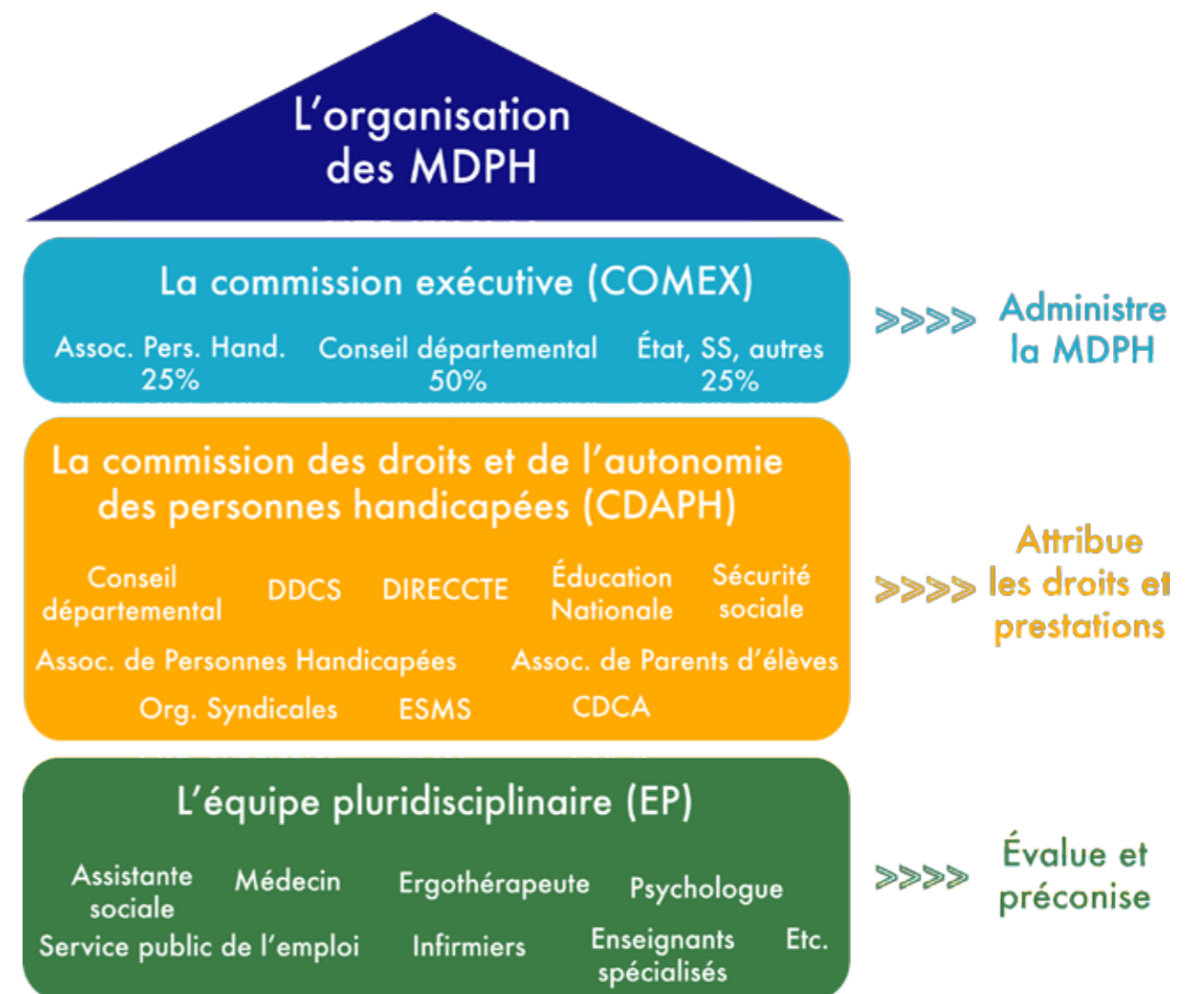
Dans ce contexte, CSC a créé une permanence sociale téléphonique, mutualisée avec deux autres associations, l'AFAF et l'ASL :  
- 09 70 46 50 27 tous les mercredis de 15h à 19h  
- spataxie.as@gmail.com

## 2. Les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH)

La loi n° 2005-102 du 11 février 2005 a créé les MDPH dans chaque département. Leur rôle est absolument capital. Administrées par les conseils départementaux,

elles associent l'État, les organismes locaux d'Assurances maladies et le secteur associatif. Leurs missions ? Accueillir, informer, conseiller les personnes handicapées et leur famille, et aussi sensibiliser tous les citoyens au handicap. Chaque conseil départemental étant autonome dans l'organisation de sa MDPH, il peut exister des disparités dans leurs fonctionnements respectifs.

Depuis le 1er janvier 2006, la MDPH de votre département est ainsi le lieu unique d'accueil, d'information et d'orientation pour les enfants et les adultes en situation de handicap. La majorité des demandes passe donc par elle. La MDPH propose des solutions pour la vie quotidienne, répondant aux conséquences du handicap et non à la pathologie proprement dite. Ces



solutions dépendent du handicap au moment présent sans anticiper l'évolution future de la pathologie. Il est donc de l'intérêt des malades touchés par des syndromes cérébelleux de joindre au dossier adressé à la MDPH une attestation du neurologue précisant que leur maladie est évolutive et sans espoir de consolidation.

Ce dossier est constitué de deux formulaires obligatoires rénovés depuis 2017 où apparaissent l'avis de l'aidant et celui des associations :

- Un formulaire de demandes auprès de la MDPH (Cerfa 15692\*1) : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>
- Un certificat médical complété par le médecin (Cerfa 15695\*1) : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19996>

Chaque MDPH met en place une équipe pluridisciplinaire (EP) chargée d'établir un plan de compensation, et ainsi d'évaluer et de préconiser différentes demandes. Cette Proposition de Plan de Compensation (PPC) vous est transmise et vous avez 15 jours pour la contester. Au-delà, votre dossier est envoyé à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), qui l'examine, puis attribue ou refuse le PPC. Sachez que le traitement du dossier prend entre 6 mois et 1 an.

Le premier formulaire Cerfa permet au

malade de faire diverses demandes concernant la vie quotidienne, la vie scolaire ou la vie professionnelle. Ne sera abordé ici que le volet relatif à la vie quotidienne, dont les droits et les prestations sont soumises à certaines conditions, notamment d'âge.

**Si vous avez moins de 20 ans :**

- Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH)
- Prestation de compensation du handicap (PCH)
- Cartes mobilité inclusion (CMI) mention stationnement. Les CMI remplacent progressivement les anciennes cartes d'invalidité et de stationnement. Infalsifiables et d'un format différent, leurs prérogatives restent les mêmes. Depuis le 18 mai 2015, toute personne en situation de handicap disposant d'une carte européenne de stationnement (ou depuis peu d'une CMI) peut donc stationner gratuitement sans limitation de durée sur l'ensemble des places de stationnement ouvertes au public.
- CMI mention invalidité :
  - si le taux d'invalidité est supérieur ou égal à 80%, elle donne droit à son détenteur à une demi-part supplémentaire lors de la déclaration d'impôt sur le revenu. Ce n'est pas lié à l'âge du bénéficiaire.
  - S'il est inscrit *besoin d'accompagnement*, l'accompagnant de son choix peut alors bénéficier de tarifs avantageux de transport

- Affiliation gratuite à l'assurance vieillesse des parents au foyer (AVPF)

**Si vous avez plus de 20 ans :**

- Allocation aux adultes handicapés (AAH)
- Complément de ressources
- Allocation compensatrice pour

terce personne (ACTP)

- Allocation compensatrice pour frais professionnel (ACFP)
- ESMS : Orientation en établissement ou service médico-social pour adultes (ESMS) et maintien ESMS au titre de l'amendement Creton.

### La PCH, une aide à ne pas négliger

La PCH est une aide ponctuelle, sous-utilisée car les personnes cherchent avant tout un revenu mensuel. Elle n'est pourtant pas à négliger car elle touche potentiellement une grande variété de besoins.

Les dépenses concernées visent des aides humaines (nécessaire pour accomplir les actes essentiels de la vie de la personne) et techniques (la PCH couvre, dans certaines limites, l'achat ou la location d'un instrument, d'un équipement adapté ou spécialement conçu pour compenser une limitation d'activité rencontrée par une personne du fait de son handicap, fauteuil ou aménagements du logement...). L'équipe pluridisciplinaire de la MDPH définit le besoin de compensation sur la base du projet de vie de la personne handicapée et de ses attentes, tels que développés dans le volet « Projet de vie » du formulaire de demandes.

### Les autres aides aussi prises en charge dans le cadre de la PCH

Au titre des aides spécifiques ou exceptionnelles, des dépenses permanentes et prévisibles non prises en charge par ailleurs (nutriments pour supplémentation orale, protections absorbantes...) et des dépenses ponctuelles (réparation d'un lit médical, entretien d'un fauteuil...) peuvent être intégrées. Tout comme l'achat et l'entretien des aides animalières maintenant ou améliorant l'autonomie de la personne handicapée. Une aide ne peut toutefois être obtenue pour un chien guide d'aveugle ou un chien d'assistance que s'il a été éduqué dans une structure labellisée par des éducateurs qualifiés.

### A retenir

- **Le certificat médical est le document référence. Il doit être rempli méticuleusement par le médecin, lors d'un rendez-vous spécifique et non d'un rendez-vous bilan.**
- **Le projet de vie doit être complété ; il est le point essentiel pour vous permettre de bénéficier de l'aide humaine et/ou matérielle selon le projet d'autonomie que vous souhaitez mettre en place. Les personnes de la MDPH ne connaissent pas vos difficultés. Présentées dans ce projet, ils comprennent mieux vos besoins de compensation. Dans cette partie, vous pouvez demander à être reçu par l'EP.**
- **Vous avez 15 jours pour contester votre PPC.**
- **Chaque évolution faisant naître un nouveau besoin nécessitera une nouvelle demande auprès de la MDPH.**

### Les droits des proches aidants

Les proches aidants sont reconnus et ont des droits, notamment de répit. Depuis 2017, la partie F du formulaire Cerfa du dossier de demande MDPH leur est destinée. Ils sont en effet éligibles à de nombreux dispositifs. N'hésitez pas à vous renseigner auprès de l'assistante sociale de la permanence téléphonique, en qualité d'aidant, ce service vous concerne aussi.

Vous pouvez aussi joindre le numéro unique des aidants de l'association *Avec Nos Proches* au 01 84 72 94 72.

De même, vous avez gratuitement accès au service de l'association *Juris Santé* au 04 26 55 71 60 et <http://www.jurissante.fr/>



### 3. L'invalidité et les autres aides

#### 3.1. La mise en invalidité et la pension d'invalidité

La notion d'invalidité est globale. Elle tient compte de critères médicaux, professionnels et sociaux. L'assurance invalidité accorde à l'assuré une pension pour compenser la perte de salaire résultant de la baisse de sa capacité de travail. Elle est attribuée à titre temporaire et peut être supprimée si cette capacité s'améliore.

La pension d'invalidité est attribuée par l'assurance maladie. Elle est imposable et soumise à la CSG et à la CRDS. Pour en bénéficier, l'assuré doit remplir plusieurs conditions d'ordre médical – l'invalidité doit réduire d'au moins deux tiers sa capacité de travail – et administratif – il doit avoir moins de 60 ans, justifier d'au moins douze mois d'immatriculation au premier jour du mois au cours duquel se situe l'arrêt de travail, à quelque régime que ce soit, et justifier des revenus salariaux sur les douze mois civils précédant la date d'examen des droits ou d'une allocation. Son montant dépend des revenus éventuels et de la catégorie d'invalidité de l'assuré.

Il existe en effet trois catégories de pension d'invalidité, aux taux différents.

- Catégorie I : la personne est capable d'exercer une activité rémunérée. Cette catégorie permet de continuer à travailler à temps partiel, et, dans un certain plafond, de cumuler salaire et pension d'invalidité.
- Catégorie II : la personne est incapable d'exercer une quelconque activité professionnelle.
- Catégorie III : la personne est incapable d'exercer une quelconque activité professionnelle et doit solliciter une tierce personne pour effectuer les actes ordinaires de la vie courante. La majoration pour tierce personne est

forfaitaire et non imposable.

Le titulaire d'une pension d'invalidité bénéficie par ailleurs de l'exonération du ticket modérateur. Il est ainsi remboursé à 100 % pour les soins médicaux, sauf pour les médicaments dits « de confort ».

**Il est possible de cumuler une pension d'invalidité avec d'autres prestations ou rentes, à l'exception des indemnités journalières de maladie servies par l'assurance maladie.**

#### 3.2. L'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI)

Cette allocation complémentaire a été prévue pour compléter les ressources des personnes invalides les plus démunies. Elle est financée par le fonds spécial d'invalidité de l'assurance maladie et n'est pas soumise à l'impôt.

Sa demande se fait auprès de la caisse versant la pension d'invalidité. Cette allocation est supprimée en cas de dépassement de ressources, de résidence à l'étranger, de suspension de la pension d'invalidité et quand l'assuré atteint 60 ans et peut bénéficier d'autres prestations, notamment la retraite.

#### 3.3. Les aménagements au travail

Dans l'entreprise, c'est au médecin du travail qu'il revient de faire des recherches pour adapter le poste, que les aménagements soient physiques, concernent les horaires de travail ou des restrictions de conduite (au sein de l'entreprise). Il est donc fortement conseillé de faire appel à lui.

Si le handicap surgit en cours d'activité professionnelle, généralement, trois cas se présentent :

- L'employeur veut conserver son employé : il peut lui aménager son poste mais il arrive aussi qu'il lui en propose un nouveau ne correspondant pas entièrement à ses souhaits.
- L'employeur amorce un licenciement

pour inaptitude : C'est une procédure très stricte. Un délégué du personnel peut être d'un grand recours et vous renseigner sur les dispositions prises par l'entreprise. Certaines cotisent en effet à une « prévoyance » non obligatoire pour garantir une rente au salarié dans ce cas de figure. Celle-ci doit être activée quand le salarié fait encore partie des effectifs, donc avant le licenciement.

- Le salarié est proche de la retraite : Selon qu'il travaille dans le secteur public ou privé, il peut être avantageux d'envisager une retraite anticipée. Chaque cas est unique et dépendra du temps travaillé avec une RQTH (Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé) ou une pension d'invalidité.

### 4. La prise en charge des soins

La personne malade bénéficie de la prise en charge de ses frais médicaux, à un taux variant selon les actes et les informations contenus dans son dossier administratif. Ces soins médicaux sont ceux pour lesquels les praticiens sont conventionnés.

#### 4.1. L'Affection longue durée (ALD)

Une maladie est déclarée ALD si elle est grave, évolutive et invalidante. Elle peut faire partie de la liste de 30 maladies déjà répertoriées ou non. Dans ce dernier cas, le service médical devra lui reconnaître les trois caractéristiques précitées. N'étant pas des maladies déterminées, Les syndromes cérébelleux ne figurent pas dans cette liste et sont recensés comme des « formes graves des affections neurologiques et musculaires ». A ce titre, se faire reconnaître en ALD ne pose en général aucun problème.

Une fois le diagnostic de la maladie posé, le médecin traitant ou le médecin du service où est hospitalisé le malade

initie la procédure de « demande de 100 % ». A travers elle, il demande aux assurances maladies de reconnaître la maladie comme une ALD. Ce statut se traduit par une prise en charge à 100 % (sans ticket modérateur) des tarifs conventionnels pour les soins liés à la maladie. Le médecin remplit un document appelé « protocole de soins », le transmet au service du contrôle médical de l'assurance maladie, qui envoie ensuite son accord aux services administratifs de la caisse. Cette dernière adresse une attestation au malade, qui peut alors mettre à jour sa Carte Vitale. Cette reconnaissance administrative n'est soumise à aucune autre condition que celle d'être affilié à un régime de sécurité sociale.

Qu'en est-il des spécialités exercées par des professionnels non conventionnés ? Le remboursement est alors quasiment nul. Et si des soins sont réalisés par des personnels considérés comme « non médicaux », il n'y a aucun remboursement. C'est notamment le cas du psychologue, qui, du point de vue de la sécurité sociale et contrairement au psychiatre ou au neuropsychiatre, n'a pas une activité médicale reconnue car il n'existe pas de spécialité médicale appelée « psychologie ».

C'est pourquoi avoir été reconnu en ALD ne dispense pas de continuer de souscrire à une mutuelle ou une assurance complémentaire santé.

#### 4.2. Une mutuelle ou une assurance complémentaire santé

Certains soins ou prestations peuvent en effet faire l'objet de dépassements d'honoraires non pris en charge par les assurances maladie. C'est le cas du forfait journalier en cas d'hospitalisation ou des dépassements de tarifs sur certains matériels médicaux comme les fauteuils roulants. C'est un élément déterminant selon le contrat négocié. Certaines mutuelles proposent également un remboursement de soins

non conventionnés et participent de façon non négligeable à l'achat d'appareillage dès lors que la sécurité sociale y a aussi contribué.

### 4.3. Les transports

La prise en charge des frais de transport pour se rendre à des soins médicaux, chez un fournisseur ou vers un lieu d'hospitalisation est très restrictive. Un transport doit ainsi toujours être prescrit avant d'être effectué. Certains sont soumis à entente préalable. C'est le cas de ceux dépassant 150 km. Pour les maladies rares, en cas de refus de prise en charge du transport, vous pouvez faire appel de la décision en citant la lettre-réseau de la CNAM LR-DD-GOS-99/2006.

Si le transport envisagé est prescrit dans le cadre de l'ALD et respecte l'entente préalable, il est pris en charge. Mieux vaut toujours se renseigner en amont auprès de sa caisse de sécurité sociale. Il peut en effet exister une convention avec votre département vous permettant de vous rendre dans un hôpital à plus de 150 km sans que l'entente préalable soit requise.

### 5. La grossesse

Pendant la durée de la grossesse, la future maman doit faire l'objet d'une surveillance particulière, auprès du gynécologue d'une part mais également du neurologue qui la suit. D'autant que ce beau projet ne tient pas seulement compte de l'information rationnelle reçue. Il se concrétise dans l'histoire individuelle du couple parental et répond souvent à une force irrationnelle et indépendante du « risque génétique » ou médical : celle du désir. Le cas échéant, un médecin généticien pourra prescrire des examens complémentaires afin d'évaluer le risque de transmission de la maladie génétique à l'enfant à venir. Pour en savoir plus, CSC, l'AFAF et l'ASL

ont édité une lettre d'information pour les soignants (n° 3 « Recommandations en cas de grossesse »).

Elle est téléchargeable sur le site [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr) (rubrique « informer les soignants », « fiches pratiques/la lettre d'informations ») ou <https://www.csc.asso.fr/article/informer/24/>

### 6. L'aménagement du logement

Le lieu où vous vivez est naturellement un sujet très important et là aussi, il existe de nombreuses solutions pour l'adapter à vos besoins, que vous soyez locataire ou propriétaire.

#### Vous louez

Si l'état de la personne le justifie, le propriétaire ne peut pas, en théorie, s'opposer à la réalisation d'aménagements. Le coût des travaux ne peut toutefois pas lui revenir et le logement doit être remis dans son état initial lors du départ.

Dans le cas d'une recherche de logement dans le secteur public, vous devez directement vous adresser aux organismes HLM ou à la mairie. L'APF France handicap a aussi créé des logements adaptés :

<https://www.apf-francehandicap.org/>

#### Vous êtes propriétaire de votre logement

Si vous souhaitez aménager un logement existant, n'hésitez pas à prendre conseil auprès de professionnels : agence départementale pour l'information sur le logement, associations locales, ergothérapeute...

Voici quelques pistes pour obtenir des aides afin de se loger ou financer les travaux. Elles sont accordées sous forme de subvention ou de prêt et peuvent être soumises à des conditions de ressources.

- L'aide personnalisée au logement (APL) et l'allocation de logement sociale (ALS) : Pour plus d'informations, contactez votre CAF.

- Les subventions pour le logement des personnes handicapées :
  - au niveau national : prime de l'État (prime à l'amélioration de l'habitat) ou de l'Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (ANAH) ;
  - au niveau départemental : subvention du conseil général, de la caisse primaire d'assurance maladie, des caisses de retraite ou des mutuelles.

- Les prêts pour le logement des personnes handicapées :
  - 1 % patronal (ou 1 % logement) : cette participation des employeurs à l'effort de construction est obligatoire pour les entreprises du secteur privé non agricole d'au moins dix salariés. Elle permet aux salariés d'obtenir un prêt pour acquérir leur résidence principale.
  - Organismes de prestations familiales
  - Caisses de retraite
  - Prêt Pass-Travaux : instauré par le 1 % patronal, il concerne tous les salariés du secteur privé et permet d'obtenir un prêt travaux à un taux réduit.

À ces aides vient s'ajouter la PCH (lire page 63).

#### Vous faites construire

Plusieurs contraintes sont à intégrer dès la conception du projet :

- le **cheminement extérieur** : revêtement de sols antidérapants ou traitement des sols, largeur de cheminement (0.90 m) et sur les circulations intérieures
- le **stationnement** : largeur et emplacement de parking suffisant (3,3 m)
- les **portes et portails**
- l'accès à la **douche** et aux **WC**
- l'accès aux **équipements du logement**, aux interrupteurs et prises électriques, à l'éclairage, à la boîte aux lettres
- les **équipements et locaux collectifs** dans les ensembles résidentiels comprenant plusieurs maisons individuelles groupées.

Vous trouverez, sur le site de l'AFAF, des informations pratiques pour aménager un logement : [www.afaf.asso.fr](http://www.afaf.asso.fr) (rubrique « Vie pratique », puis « Le logement »). L'APF Handicap France a par ailleurs produit un document récapitulatif de toute la réglementation en la matière avec des normes, schémas et plans.

Si l'aménagement de votre habitation s'avère impossible ou est jugé trop coûteux suite à l'évaluation de l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH, vous pouvez choisir d'intégrer un logement répondant aux normes d'accessibilité. Les frais de déménagement peuvent alors être pris en charge au titre de la PCH.

### 7. Le permis de conduire

Si la personne conduit à titre professionnel, il est préférable de demander une régularisation du permis de conduire en passant devant la commission médicale de la préfecture. C'est l'autorité suprême en la matière et la seule à pouvoir interdire à quiconque de conduire pour raison de santé. C'est très rare pour des maladies n'affectant pas les fonctions cognitives. Se déclarer à la préfecture est donc d'autant plus conseillé qu'en cas de sinistre, l'assureur pourrait s'appuyer sur le non-signalement d'un trouble grave pour dénoncer le contrat. Prouver que la personne était bien apte à conduire devient alors bien difficile.

### 8. La fiscalité, les assurances, les emprunts

#### La fiscalité

Certaines dispositions étant propres aux personnes en situation de handicap, le magazine de l'Association des paralysés de France, Faire face, édite un guide fiscal spécifique. Il recense les prestations ou allocations à déclarer ou

non, les abattements, le quotient familial, les réductions et crédits d'impôt, et liste les autres sujets fiscaux valables toute l'année. C'est une référence pour les personnes détentrices de la carte d'invalidité. Il est disponible gratuitement sur demande auprès de la délégation départementale de l'APF. Toutes les coordonnées sur [www.apf.asso.fr](http://www.apf.asso.fr)  
À consulter également, le Code général des impôts sur [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)

### Les assurances et emprunts

L'état de santé peut constituer un obstacle important à l'accès à l'assurance, en particulier les assurances à la personne visant à se prémunir contre les arrêts de travail, l'invalidité, le décès ou la perte d'autonomie. Signée en juillet 2006 entre les associations, les professionnels de la banque et de l'assurance, ainsi que les pouvoirs publics, la « convention Aeras » doit faciliter l'accès à l'assurance et au crédit (immobilier, à usage professionnel et certains prêts à la consommation) pour les personnes présentant des risques de santé à caractère aggravé. Toutefois, elle ne garantit pas un taux d'intérêt semblable à celui offert aux personnes sans handicap.

Du fait de la nature des risques garantis, les assureurs évaluent en détail l'état de santé des candidats à l'assurance. Cet examen, qui s'inscrit dans un cadre légal, n'est pas sans occasionner des difficultés pour les personnes atteintes par certaines pathologies.

### 9. Les loisirs

Sortir, pratiquer des activités sportives, sociales ou culturelles, se donner l'occasion de s'évader, de rencontrer d'autres personnes, partir en vacances, s'offrir du bon temps est aussi important pour les personnes en situation de handicap que pour les autres... Et heureusement, les propositions se multi-

plient d'année en année !  
Côté sport, la fédération française HANDI SPORT propose ainsi une large gamme de sports adaptés et accessibles aux personnes présentant un handicap physique ou sensoriel.

Pour en savoir plus et trouver la délégation de votre région :  
<http://www.handisport.org/>

Les mairies sont aussi pourvoyeuses d'activités accessibles comme le yoga, le Qi Cong, la méthode feldenkrais...

L'Etat a également créé le label Tourisme et handicap qui recense les sites accessibles selon les différents handicaps.

L'association Tourisme et Handicaps œuvre par ailleurs pour l'accès aux loisirs et au tourisme des personnes en situation de handicap via deux axes majeurs :

- sensibiliser les professionnels du tourisme et le grand public à leur accueil dans les équipements de tourisme et de loisirs ;

- mettre en œuvre et gérer des dispositifs permettant de promouvoir des politiques favorisant cet accueil.

<https://www.tourisme-handicaps.org/les-labels/>

Et si vous souhaitez côtoyer les grands espaces, l'association Handi Cap Evasion promeut la randonnée en Joëlette. C'est un fauteuil tout terrain à une roue, tracté par deux personnes et au siège adapté au handicap, qui peut aussi bien accueillir des enfants que des adultes.  
<http://www.hce.asso.fr/>

### 10. Pour en savoir plus

Pour approfondir les points abordés ici, voici quelques sites internet ressource :

- **Secrétariat d'Etat chargé des personnes handicapées**  
<https://handicap.gouv.fr/>

- **Droit de la santé et fiscalité**  
<https://www.france-assos-sante.org/sante-info-droits/> ou 01 53 62 40 30  
La ligne d'informations juridiques et sociales Santé Info Droits, constituée de juristes et d'avocats, a été créée par le Collectif Interassociatif Sur la Santé (CISS), aujourd'hui France Assos Santé, qui réunit 95 associations de personnes malades, âgées, retraitées, en situation de handicap, de consommateurs et d'associations familiales.  
<https://fmh-association.org/>

- **Informations médicales et médico-sociales**  
<https://www.alliance-maladies-rares.org/>  
<http://brain-team.fr/>

- **Fondation Garches**  
<https://www.handicap.org/>

- **Appareillage**  
<https://cerahtec.invalides.fr/accueil>  
<http://www.handicat.com/>

- **Architecture, Logement, Ergothérapie**  
<https://www.plans-maisons.com/maison-adaptee-handicap/>  
<http://www.adaptermonlogement.fr/w/index.php>

- **S'évader et rêver**  
<https://kristravelweb.wordpress.com/>

### Glossaire

ALD : Affection Longue Durée  
ASI : Allocation Supplémentaire d'Invalidité  
CAF : Caisse d'Allocations Familiales  
CCAS : Centre Communal d'Action Sociale  
CDAPH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées  
CSG : Contribution Sociale Généralisée  
CRDS : Contribution au Remboursement de la Dette Sociale  
MDPH : Maisons Départementales des Personnes Handicapées  
PPC : Plan Personnalisé de Compensation  
RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

# LA SCOLARISATION DES ENFANTS



“

*La scolarisation est une chance car l'école est le lieu où nous apprenons avec les autres mais aussi des autres. Nous découvrons les codes sociaux, les émotions individuelles et collectives. Nous y apprenons comment fonctionne la vie et le monde. Même si elle est souvent réduite à un programme scolaire et à l'obtention de diplômes. Elle devrait être autrement car elle est bien plus que cela : elle nous apprend à vivre avec toutes les différences et à comprendre que chaque être est unique et possède en lui des capacités différentes. Les écoles handi accueillantes existent et elles ont compris que nos enfants n'ont pas un objectif de réussite scolaire mais d'apprentissage à leur niveau, de socialisation et d'inclusion. Chaque apprentissage, aussi minime soit-il, lui leur ouvre des portes sur la connaissance mais aussi une certaine autonomie de penser, d'agir, sachant qu'il existe plusieurs sortes d'autonomies à développer. Apprendre à lire, écrire, compter et ce quel que soit le niveau obtenu est une chance pour ceux qui peuvent développer ces capacités.*

*Notre société a besoin de chaque individu et ce quelque soit son niveau, sa formation et/ou ses compétences. Nous souhaitons juste être utiles, mais pour cela encore faut il qu'on nous intègre qu'il soit intégré dès le plus jeune âge dans une éducation scolaire adaptée. Certains enseignants m'ont précisé que les adaptations mises en place pour mon fils ont aussi été utiles aux autres élèves sans handicap mais aussi en difficultés. J'en déduis que cela peut bénéficier au plus grand nombre...*

*L'égalité des chances c'est leur permettre de puiser ce qu'ils peuvent selon leurs capacités sans, appréhension ou sentiment d'impuissance face à ce que l'on ne maîtrise pas. Chacun fait ce qu'il peut avec les moyens qu'il a tout simplement (élève et enseignant). On ne demandera jamais l'impossible pour eux mais juste une petite place à côté des autres pour s'enrichir et s'abreuver du savoir qu'ils pourront y puiser.*

”

Une maman qui estime que nous avons bien avancé mais qu'il reste encore du chemin à parcourir.

1. Les conditions d'une bonne intégration	72
1.1. Scolarisation : que dit la loi ?	
1.2. L'établissement de référence	
2. Construire un projet d'accueil pour l'enfant	74
2.1. Les acteurs	
2.2. Comment faire ?	
2.3. Le déroulement d'une inscription	
2.4. Évaluation du handicap	
3. Un apprentissage adapté	76
3.1. Le rôle du cervelet dans l'apprentissage	
3.2. Les difficultés régulièrement rencontrées	
4. Les aides à la scolarisation	78
4.1. Des besoins très variables	
4.2. Des bonnes pratiques d'accompagnement	
4.3. Des outils pour s'aider	
4.4. Des aménagements dans l'école	
4.5. Des structures plus spécifiques	
5. Conclusion	82

# La scolarisation des enfants

**Grâce à la concertation et au dialogue entre tous les intervenants impliqués, grâce aussi aux informations transmises sur son handicap, l'enfant atteint d'un syndrome cérébelleux peut vivre pleinement sa scolarisation. Cette inclusion scolaire doit se faire dans le respect de ses capacités, besoins et envies. Voici quelques clés qui vous guideront dans vos démarches.**

## 1. Les conditions d'une bonne intégration

Les enfants atteints d'un syndrome cérébelleux peuvent apprendre et progresser, pour certains, au même rythme que les autres enfants. Quand leurs capacités intellectuelles sont plus ou moins préservées, il leur est ainsi tout à fait possible de faire des études supérieures. De façon générale, ils aiment apprendre et sont très volontaires. Malgré leurs difficultés, ils veillent à rendre un travail correctement exécuté. Il est toutefois indispensable de les accompagner dans leurs apprentissages de manière adaptée.

Comme tous les enfants, un enfant atteint d'un syndrome cérébelleux a besoin d'avoir des amis de son âge pour se développer. L'intégration en milieu scolaire ordinaire lui en offre l'opportunité, pour peu que les personnes qui l'entourent lui donnent les moyens d'y parvenir. Une intégration réussie est, en effet, avant tout, une affaire de personnes, et particulièrement de rencontres entre des parents, des enseignants et des professionnels de santé autour d'un projet pour l'enfant, qui avant d'être un « handicapé » est un enfant ou un adolescent.

### 1.1. Scolarisation : que dit la loi ?

La loi du 11 février 2005 dite « pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » affirme le droit pour chacun à une scolarisation en milieu ordinaire au plus près de son domicile et à un parcours scolaire continu et adapté. La loi précise que les parents sont étroitement associés à la décision d'orientation de leur enfant et à la définition du projet personnalisé de scolarisation (PPS). L'État s'oblige à mettre en place les moyens financiers et humains nécessaires à cet objectif. Par ailleurs, la loi prévoit la réalisation d'aménagements, qui incombent à l'Éducation Nationale, pour que les élèves et étudiants handicapés poursuivent leurs études et passent des examens et des concours.

#### Bon à savoir...

Le ministère de l'Éducation Nationale publie sur son site un dossier complet intitulé La scolarisation des élèves en situation de handicap : <https://www.education.gouv.fr/la-scolarisation-des-eleves-en-situation-de-handicap-1022>

## A L'ÉCOLE ET AU QUOTIDIEN

### MOTRICITÉ

**Troubles des postures, du tonus** : j'ai du mal à rester debout immobile et parfois à rester assis bien droit sur ma chaise, je perds aussi l'équilibre assis

**Troubles de la marche, de l'équilibre** : j'ai du mal à marcher, à monter les escaliers, je marche en titubant, je tombe parfois

**Troubles de la motricité fine et de la coordination des gestes** : j'ai du mal à écrire, à m'habiller, à me laver les dents, à attraper la balle, je tremble parfois quand je fais des gestes, surtout s'ils sont précis et si je suis ému

**Troubles de l'articulation (dysarthrie) et de la déglutition** : je parle lentement ou de façon explosive, j'articule mal, je dois manger lentement pour bien avaler car je risque de faire des fausses routes

**Troubles des mouvements oculaire (poursuite oculaire, saccade oculaire)** : j'explore plus lentement et de façon moins efficace, j'ai du mal à suivre une ligne complète d'une page et à récupérer toutes les informations visuelles de façon organisée

### HUMEUR

**Troubles de l'humeur** : je suis impulsif, je contrôle mal mes émotions (colère, joie, pleurs), je suis trop familier, j'adapte mal mon comportement aux situations et cela dérange parfois les ami(e)s, ma difficulté à m'adapter au changement m'angoisse, parfois j'ai envie de rester petit (sentiment régressif), parfois je suis triste.

Tous ces troubles ne sont pas toujours présents. Toutefois, une prise en charge pluridisciplinaire et une rééducation régulière avec des professionnels ressources sont nécessaires. Selon les enfants, elles peuvent impliquer le neuropédiatre, le généticien, le médecin de rééducation fonctionnelle, l'ergothérapeute, le psychomotricien, le neuropsychologue, l'orthophoniste, l'orthoptiste et le psychologue.

Pour les aider dans leurs apprentissages scolaires, il existe différentes pistes :

- instaurer des automatisations, des habitudes reprises en classe et à domicile
- adapter les outils du quotidien
- améliorer le geste et l'écriture avec le rééducateur
- aider à faire le lien entre les différents ap-

### APPRENTISSAGE

**Difficultés dans la prise d'initiatives** : je suis en retrait, peu réactif

**Difficultés au démarrage d'une tâche** : j'ai du mal à commencer le travail si on ne me donne pas la consigne en individuel

**Sensibilités aux interférences** : je suis parasité par les bruits extérieurs, par mes pensées, et je donne l'impression d'être dispersé

**Difficultés dans l'organisation** : j'ai du mal à faire mon cartable, à ranger ma chambre et je donne l'impression de ne pas être soigneux

**Difficultés de langage** : je donne un mot pour un autre, je ne peux enchaîner plusieurs idées (fluence verbale), j'ai du mal à m'exprimer si je suis stressé (dissociation automatico-volontaire), je donne l'impression d'être trop réservé

**Difficultés à faire les liens entre les informations apprises** : je donne l'impression de ne pas comprendre ou de ne pas savoir faire

**Difficultés en mémoire de travail** : je garde mal en mémoire les informations quand elles sont trop nombreuses, ou si les énoncés sont trop longs, j'ai du mal en calcul mental, je donne l'impression de ne pas avoir de mémoire

**Fatigabilité importante (attention fluctuante)** : je décroche souvent, je donne l'impression de ne pas être attentif

prentissages

- aider au démarrage des activités et au passage de l'une à l'autre
- aider à formuler sa pensée à l'oral
- soulager la production écrite
- répéter les consignes
- remettre l'élève sur la tâche s'il décroche

## 1.2. L'établissement de référence

La loi précise que tout enfant ou tout adolescent présentant un handicap ou un trouble invalidant de la santé est inscrit dans l'établissement scolaire le plus proche de son domicile, devenant son établissement de référence. Si sa présence requiert des dispositifs adaptés ou des aménagements ne pouvant être réalisés, la MDPH peut décider, avec l'accord des parents, de l'orienter dans un autre établissement. Cela n'exclut pas le retour de l'élève dans son école de référence.

## 2. Construire un projet d'accueil pour l'enfant

### 2.1. Les acteurs

Le projet personnalisé de scolarisation d'un enfant présentant un syndrome cérébelleux ne pourra être mené que grâce à l'étroite collaboration de plusieurs acteurs : les parents, le groupe d'enseignants, l'enseignant référent ainsi que les rééducateurs et thérapeutes impliqués, qu'ils soient libéraux ou membres des structures d'accompagnement prenant en charge l'enfant, comme les Sessad (service d'éducation spécialisée et de soins à domicile) ou

les Centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP). A la différence des équipes des CAMSP exerçant dans des établissements dédiés, les membres du Sessad interviennent directement auprès de l'enfant – dans la classe, de façon isolée lors d'une séance plus spécifique ou à domicile –, en informant et conseillant l'enseignant et en participant au travail de réflexion sur l'aménagement de la scolarisation de l'enfant.

L'enseignant référent est au cœur de ce dispositif car c'est lui qui fait le lien entre toutes les parties impliquées dans la scolarisation de l'enfant. Il peut fournir à l'enseignant les éléments de pédagogie spécialisée qui faciliteront les apprentissages scolaires. Il veille également à la cohérence et à la mise en œuvre du PPS. Il est donc vivement conseillé de le contacter dès la première démarche d'inscription de l'enfant à l'école de son quartier. Ses coordonnées sont disponibles à l'Inspection académique dont dépend l'établissement scolaire.

### 2.2. Comment faire ?

S'assurer dès le début de la scolarisation que les enseignants sont convaincus que l'enfant gagnera à être intégré

### L'importance du projet personnalisé

Pour instaurer le PPS, toutes les situations que l'élève est susceptible de vivre doivent être envisagées. En particulier, bien anticiper le temps octroyé pour chacune des aides humaines nécessaires est essentiel car cela aide l'équipe éducative et l'EP de la MDPH à estimer au mieux le temps de présence d'un auxiliaire de vie scolaire (AVS) mais aussi les aménagements indispensables à cette scolarisation. A nouveau, la participation des divers rééducateurs de l'enfant est cruciale.

en milieu ordinaire est primordial. D'un côté, les parents et l'enfant ont des attentes. De l'autre, les enseignants composent avec leurs conditions de travail et leur perception du handicap, sur lequel, sauf exception, ils ne reçoivent aucune formation spécifique. Il arrive que certains soient mal à l'aise et réticents à l'idée d'intégrer un enfant handicapé dans leur classe. L'ignorance et la crainte de ne pas savoir comment faire, comment réagir face à cet enfant différent peuvent en effet être sources de difficultés. Mais elles peuvent être évitées si, dès le départ, les enseignants ont été impliqués dans le projet et correctement informés sur le handicap de l'enfant.

En se familiarisant avec les problématiques spécifiques rencontrées par les enfants atteints d'un syndrome cérébelleux, les enseignants sont plus à même de comprendre certaines réactions et certains modes de fonctionnement liés à la maladie. Trouver des activités et identifier des techniques d'apprentissage adaptées est alors plus aisé. L'enfant se sent mieux compris, mieux accepté dans sa différence, ce qui facilite son intégration. Pour l'enseignant, accueillir cet enfant, c'est accepter de travailler avec un élève particulier, et aus-

si avec ses parents et des intervenants extérieurs pour construire le projet scolaire le plus pertinent possible. Tous les intervenants doivent par ailleurs être conscients de la grande fatigabilité de ces enfants et en tenir compte dans l'élaboration de leurs projets.

### 2.3. Évaluer le handicap

Afin d'adapter au mieux la prise en charge de l'élève, l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH doit évaluer ses besoins et les mesures à adopter pour sa scolarisation. Elle définit les modalités et les actions indispensables et recense les aides et aménagements à prévoir : aides humaines, aides techniques, aménagement des locaux, aménagement du temps scolaire et des examens, transport adapté etc.

Pour obtenir les aides et les compensations liées au handicap, l'évaluation des difficultés que pourra rencontrer cet enfant et des actions indispensables à la réussite de son intégration en milieu scolaire doit être la plus complète et la plus précise possible. La première évaluation est à ce titre essentielle puisqu'elle conditionnera la réussite de la première rentrée scolaire de l'élève et de sa scolarisation future. Tous les ans, ses besoins seront à nouveau estimés en fonction de son évolution. La concertation, le dialogue, le soutien mutuel de tous les intervenants et l'information sur le handicap de l'enfant lui permettront de vivre pleinement son intégration lorsqu'elle est possible.

### 2.4. Le déroulement d'une inscription

C'est à l'équipe éducative de scolarisation, incluant les parents, et non uniquement à la direction de l'école, que revient la décision d'intégrer ou pas l'enfant. Il est préférable d'inscrire votre enfant dans un établissement où la direction est vraiment motivée et désireuse de l'intégrer. Le droit est une chose, bonne assurément, mais vous

### (In)former les enseignants : une nécessité !

Même si cela s'est amélioré ces dernières années, les enseignants restent peu ou mal informés sur les maladies du cervelet, a fortiori, sur leurs conséquences sur l'apprentissage.

A cet égard, l'accompagnement des parents pendant toute la scolarité de leur enfant est décisive. En nouant un partenariat fort avec les enseignants, ils s'assurent en effet qu'ils auront connaissance des aides spécifiques à apporter à leur enfant, qu'ils préconiseront des méthodes adaptées pour développer ses compétences en allant à l'essentiel de la notion à acquérir – quitte à renoncer à certains aspects d'une tâche à réaliser –, et qu'ils seront à même de faire les aménagements pertinents. Il est en outre indispensable que les enseignants rencontrent régulièrement les rééducateurs pour faciliter la vie de l'enfant à l'école. CSC met aussi à leur disposition des fiches d'information sur les syndromes cérébelleux et organise des rencontres entre hôpitaux et familles pour que celles-ci puissent accompagner au mieux leur enfant.

aurez aussi besoin de vrais partenaires pour bien comprendre votre situation et vous accompagner au mieux, votre enfant et vous.

L'inscription se déroule en sept étapes et la procédure prend plusieurs semaines. Mieux vaut donc initier les démarches le plus tôt possible. Le premier établissement visité ne sera peut-être pas celui où votre enfant se sentira le plus à l'aise (accessibilité, nombre d'élèves accueillis...)

- l'enfant est inscrit, en mairie, dans l'école, le collège ou le lycée de son secteur. Des dérogations sont toutefois possibles. Un enfant ou adolescent en situation de handicap peut en effet être scolarisé dans un autre établissement scolaire. L'école ou l'établissement de son secteur est alors considéré(e) comme son « école ou établissement scolaire de référence »
- le directeur de l'école reçoit les parents et aborde l'éventuelle nécessité d'évaluer les besoins de l'enfant pour sa scolarisation pour compléter un GEVA-SCO dans le cadre d'une équipe éducative de scolarisation.
- sur ses conseils et ceux de l'équipe de soins, les parents sollicitent la MDPH de leur département
- l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH, en concertation avec la famille, l'enfant et l'équipe de suivi de la scolarisation – composée des personnes intervenant auprès de l'enfant sur les plans scolaire, médical et paramédical –, réalise l'évaluation (GEVA-SCO)
- la CDAPH propose un PPS et les modalités de la scolarisation. Les parents sont étroitement associés à la décision d'orientation et peuvent se faire assister par une personne de leur choix
- les parents ont 15 jours pour accepter ou contester le PPS
- s'ils l'acceptent, le PPS est mis en application par l'équipe de suivi de la scolarisation et coordonné par l'enseignant référent. Le PPS est revu tous les ans, voire plus tôt si les parents ou l'équipe de suivi le demandent. En cas

de refus du PPS, les parents peuvent exercer un recours gracieux à la MDPH par simple courrier ou porter le contentieux à la connaissance du tribunal du contentieux de l'incapacité.

Changer d'établissement scolaire doit être anticipé de 6 à 9 mois par des rencontres avec l'équipe éducative et les responsables du futur établissement.

### 3. Un apprentissage adapté

#### 3.1. Le rôle du cervelet dans l'apprentissage

L'apprentissage est une série d'« essais-erreurs » suite auxquels l'apprenant va élaborer des aptitudes nouvelles à partir des anciennes. Le rôle du cervelet est clairement établi dans tout ce qui relève des domaines temporel et spatial, de la chronologie en général, de la mémorisation et de l'exécution de consignes multiples et complexes. Il participe activement à l'appropriation par l'enfant d'apprentissages scolaires comme le dessin, la lecture, l'écriture, les mathématiques et le sport.

Pour Olivier Gilles, orthophoniste et spécialiste de la prise en charge rééducative d'enfants et d'adultes atteints de syndromes cérébelleux, « *les syndromes cérébelleux présentent une partie émergée, celle des symptômes qui se voient et s'entendent (tremblements, troubles de l'équilibre, de la marche, de la parole, de la respiration, du suivi oculaire etc.), mais aussi une immense partie immergée, celle des symptômes sous-jacents qui ne se voient et ne s'entendent pas (troubles du langage, de la réflexion mentale ou de la compréhension). Le cervelet intervient également dans la réflexion mentale : il sert alors à comprendre* ».

Le cervelet joue en effet un rôle dans la compréhension du langage, l'acquisition du vocabulaire et des mimiques, la réflexion mentale, l'anticipation lan-

### Le cervelet et les fonctions cognitives : un rôle important dans le processus d'apprentissage

#### Le point de vue du neuropédiatre Louis Vallée :

« Depuis plusieurs années, un certain nombre de recherches portent sur l'expression cérébelleuse, notamment au regard du langage oral, des tâches de calcul, de l'attention (le « shifting attentionnel » en particulier, qui correspond à notre capacité à déplacer rapidement notre attention d'une tâche à l'autre). D'autres recherches sont menées sur des tâches non-verbales comme la visuo-perception, la mémoire de travail et la mémoire visuelle, la planification (une notion très importante pour le cervelet), le traitement séquentiel et la vitesse de traitement, sans oublier la curiosité. Là où le cerveau agit comme un processeur, le cervelet est un coprocesseur. En ce sens, il permet d'optimiser des fonctions qui seront traitées dans d'autres régions du cerveau. La gestion de la nouveauté est une des caractéristiques les plus cérébelleuses. Elle est évidemment impliquée dans tout le système cérébral mais elle importe énormément dans l'activité du cervelet. Ce dernier intervient enfin dans le passage d'un niveau facile à difficile de l'exécution d'une tâche, et également dans le procédé des réponses rapides face aux réponses lentes. »

gagière et gestuelle, l'extrapolation visuelle et le calcul rapide. « Pour poursuivre la compréhension du langage, cela implique, pour l'enfant, de mettre en œuvre ses fonctions motrices. Ainsi, lorsqu'une personne non atteinte de pathologie du cervelet en écoute une autre, son cervelet fournit à certains de ses neurones miroirs des informations précieuses pour reproduire à minima les mouvements de langage de cette dernière. C'est la théorie motrice de la compréhension du langage. En revanche, la motricité des patients atteints de syndromes cérébelleux rend souvent difficile cette acquisition en miroir. » C'est pourquoi il est important de favoriser les phrases courtes et de les ponctuer par des temps de silence lorsque l'on s'adresse à un enfant, pour ne pas surcharger ses capacités de traitement moteur. La même approche doit être mise en œuvre pour l'appropriation des mimiques expressives.

#### 3.2. Les difficultés régulièrement rencontrées lors de l'apprentissage

D'un enfant à l'autre, selon la maladie mais aussi au sein d'une même mala-

die, l'expression de l'atteinte cérébelleuse et son évolution peuvent être très variables. On peut toutefois dresser une liste, non exhaustive, des principales difficultés rencontrées à l'apprentissage.

Lors des manipulations, le geste peut être maladroit, lent et imprécis. Réaliser une action, voire deux actions simultanées est difficile.

Des problèmes d'élocution et de phonation rendent la lecture lente et saccadée. Il peut y avoir un retard dans l'initiation de la parole, ce qui perturbe l'expression orale dans son ensemble. Cette gêne peut être accentuée en cas de difficultés visuelles comme des troubles de l'oculomotricité\*. Dans les activités orales, il est de fait essentiel de laisser du temps à l'élève pour prendre la parole et s'exprimer.

L'écriture peut, quant à elle, être tremblante, irrégulière et dépasser le cadre autorisé. Cette difficulté peut être contournée en limitant la prise de notes dès que possible et en privilégiant l'usage d'un ordinateur. Cela

évite les exercices d'écriture trop fastidieux, coûteux en fatigabilité et garantit un travail propre et soigné. L'enseignant peut aussi proposer des photocopies de ses cours. Ainsi libéré de la contrainte de la retranscription, l'enfant pourra consacrer son énergie et sa concentration au contenu. La restitution des connaissances doit aussi tenir compte de cette difficulté. Sachez en outre qu'un AVS peut aider à prendre des notes et à écrire un devoir, une copie lors d'un examen.

De façon plus globale, les enfants et les adolescents atteints de syndromes cérébelleux peuvent avoir du mal à réfléchir efficacement dans un groupe ou dans une classe. Le bruit de fond et les mouvements de la vie de classe sont autant de stimulations visuelles et auditives qui nuisent à leur concentration. De fait, en s'installant au premier rang, leur concentration est optimisée, dès lors que le tableau et l'enseignant restent dans leur champ visuel.

Il arrive que l'atteinte cérébelleuse altère les perceptions dans les domaines temporo- spatiaux\*, de la chronologie et de la mémoire. Avec des conséquences, très variables d'un enfant à l'autre, sur l'apprentissage de certaines matières, notamment les mathématiques.

Ces données peuvent inciter à faire l'impasse sur des disciplines, ce qui doit être clairement énoncé et écrit dans le PPS. La géométrie nécessite ainsi beaucoup de coordination psychomotrice et se révèle souvent trop difficile pour l'enfant, qui peut en être dispensé. Néanmoins, des solutions se développent : des logiciels adaptés, comme GeoGebra, ont été conçus pour éviter de devoir tracer ou de se servir d'outils tels que le compas, l'équerre ou le rapporteur. Des ergothérapeutes peuvent aussi conseiller ou créer des raccourcis clavier pour dépasser ces contraintes.

Des pistes émergent peu à peu pour

mieux accompagner ces enfants dans leur scolarité, en complément de sessions de rééducations d'orthophonie, d'ergothérapie, d'orthoptie, de kinésithérapie et d'une prise en charge psychologique incluant, si possible, une remédiation cognitive. De même, si l'orientation scolaire et professionnelle doit bien sûr tenir compte des difficultés de l'élève, elle doit aussi être en adéquation avec ses affinités.

### Bien choisir son ordinateur

L'ordinateur est devenu un outil indispensable pour mener à bien une scolarité. Il doit répondre aux besoins de l'enfant : options d'accessibilité, clavier virtuel, guide-droits, joystick, trackball etc. L'ergothérapeute vous guidera pour bien choisir le matériel (attention au poids par exemple) et définir les adaptations adéquates.

C'est l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH, dans le cadre du PPS validé par la CDAPH, qui estime si l'élève doit disposer de matériel spécifique ou pas. Si oui, il lui est prêté par l'inspection académique ou le rectorat.

## 4. Les aides à la scolarisation

### 4.1. Des besoins très variables

A nouveau, les besoins peuvent grandement varier d'un enfant à l'autre et doivent être réajustés selon l'évolution éventuelle de sa maladie et du niveau des études suivies. L'enfant veut d'abord être comme les autres, ce qui peut aussi complexifier l'acceptation de son handicap et des aménagements proposés. Il est important, en particulier pour un adolescent, qu'il sache ce qu'il est possible d'instaurer pour l'aider, mais rien ne doit lui être imposé. Ceci étant, une solution rejetée à un moment peut, si elle est bien amenée, être approuvée six mois plus tard. Ainsi, accepter d'être en fauteuil avant même de ne plus pouvoir

## Des rééducations indispensables

Pour progresser sur le plan scolaire ou dans la vie quotidienne, les enfants atteints de syndromes cérébelleux doivent être aidés par des rééducateurs. Plus leur intervention sera précoce, mieux ce sera. La plupart des enfants suivent régulièrement des séances d'orthophonie et de kinésithérapie. Selon leurs déficiences, s'y ajoutent des séances d'orthoptie et d'ergothérapie pour certains, ou de psychomotricité pour d'autres. Ce sont souvent les parents qui font le pont entre les intervenants. Même si l'enfant le demande, il faut veiller à ne pas le submerger de séances de rééducation, au risque de perdre tout le bénéfice escompté. S'il est trop fatigué en effet, il pourrait ne plus pouvoir suivre le rythme imposé. En outre, cet enfant, certes particulier, reste un enfant à qui il faut ménager des espaces de détente et de répit.

marcher permet de participer à des activités impossibles auparavant, comme des sorties avec de longues balades, et évite la fatigue. C'est aussi une façon d'assumer progressivement le fauteuil.

Parler avec les enfants du groupe ou de la classe est souvent nécessaire, avec l'accord des parents et de l'enfant, qui peut craindre d'être mis à l'écart. Les autres élèves doivent comprendre ses besoins spécifiques et les aides dont il peut bénéficier, qu'elles soient humaines ou matérielles – attelles, déambulateur... Tout comme il est bienvenu de préciser au groupe que les règles de fonctionnement modifiées pour l'enfant malade sont décidées par les adultes ayant écrit son protocole d'accueil, et non par l'enfant lui-même. Sa présence leur offre par ailleurs l'expérience de la différence, salutaire dans notre société actuelle.

Dans tous les cas, les capacités motrices des jeunes atteints d'un syndrome cérébelleux sont touchées. Les adaptations se traduisent par des aménagements dans l'école, par l'utilisation d'outils spécifiques et une série de bonnes pratiques d'accompagnement.

### 4.2. Des bonnes pratiques d'accompagnement

L'enfant malade a besoin d'une protection lui évitant d'être pris dans des bousculades avec les autres enfants. En

pratique, tous ses déplacements requièrent une vigilance particulière.

Les enfants atteints de syndromes cérébelleux sont très fatigables, car la maladie les oblige à fournir de gros efforts pour compenser ses effets. Une solution ? Réduire leurs déplacements en limitant les changements de classe et privilégier les locaux situés en rez-de-chaussée. Que l'enfant ou l'adolescent puisse accéder à un endroit calme pour se reposer si besoin, ou encore que son emploi du temps puisse être allégé est par ailleurs indispensable.

Porter un cartable peut être difficile du fait de son poids et du déséquilibre qu'il occasionne. Si limiter l'usage de manuels scolaires n'est pas envisageable, doter l'élève d'un double jeu de livres – un à la maison, un à l'école – l'est sans doute plus.

Face aux difficultés croissantes, la présence d'un AVS peut être envisagée pour faciliter les déplacements, porter le cartable, aider à manger, doubler la surveillance lors des récréations, aller aux toilettes, suivre les activités parascolaires etc. Il va de soi qu'il doit respecter la sphère privée de l'enfant / ado et se tenir à l'écart lorsqu'il parle et joue avec ses camarades. Ses interventions doivent être adaptées et ne pas interférer dans les relations avec les autres enfants, sauf à favoriser les relations sociales de l'enfant avec ses pairs lorsque cela sera nécessaire.



Les contraintes paramédicales extrascolaires de l'élève sont en général importantes, même si elles sont, pour certaines, facilitées par l'intervention d'un Sessad. Pour ne pas surcharger son emploi du temps, il est recommandé de planifier une partie de ces séances – kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie, psychomotricité – durant le temps scolaire, à des moments négociés avec l'enseignant. Si c'est impossible, gardez à l'esprit que cette prise en charge paramédicale occupera une grande partie du temps passé en dehors de l'école. Dans tous les cas, toutes les décisions doivent être prises en concertation et en accord avec le jeune et ses parents.

#### 4.3. Des outils pour s'aider

Si l'enfant connaît des troubles de l'équilibre et des difficultés motrices, certains équipements peuvent l'aider à se déplacer et à éviter les chutes : casque de protection, déambulateur, fauteuil roulant, siège moulé assurant une bonne position orthopédique etc. Ces matériels sont à envisager en

concertation avec l'équipe, le médecin, le kinésithérapeute et l'ergothérapeute. Ils supposent un apprentissage et une période d'essai, idéalement prévue en dehors du temps scolaire pour ne pas embarrasser l'élève.

#### 4.4. Des aménagements dans l'école

Il est préférable d'opter pour un établissement accessible car, dans la pratique, il sera difficile d'en faire modifier la configuration, à moins que ses responsables ne vous proposent les adaptations possibles à mettre en place. Quant au poste de travail, il doit être aménagé avec l'aide d'un ergothérapeute.

#### 4.5. Des structures plus spécifiques

Quand un enfant ou un adolescent ne peut aller à l'école de son quartier, la CDAPH peut décider, en accord avec les parents et suite à l'élaboration d'un PPS, d'inscrire l'enfant dans une autre école ou dans une structure spécialisée. Elle réexamine la situation de l'élève chaque année.

Vous trouverez plus d'informations sur les divers parcours sur le site de l'Inspection de l'Éducation Nationale de la 12e circonscription : <http://www.iens-rueil.ac-versailles.fr/spip.php?article15>

#### 4.6. L'école à la maison

Que ce soit en complément des cours reçus dans l'établissement scolaire ou à la place, pour une raison ou pour une autre, il existe des solutions d'enseignement à domicile.

##### • Votre école chez vous, une solution en Île de France

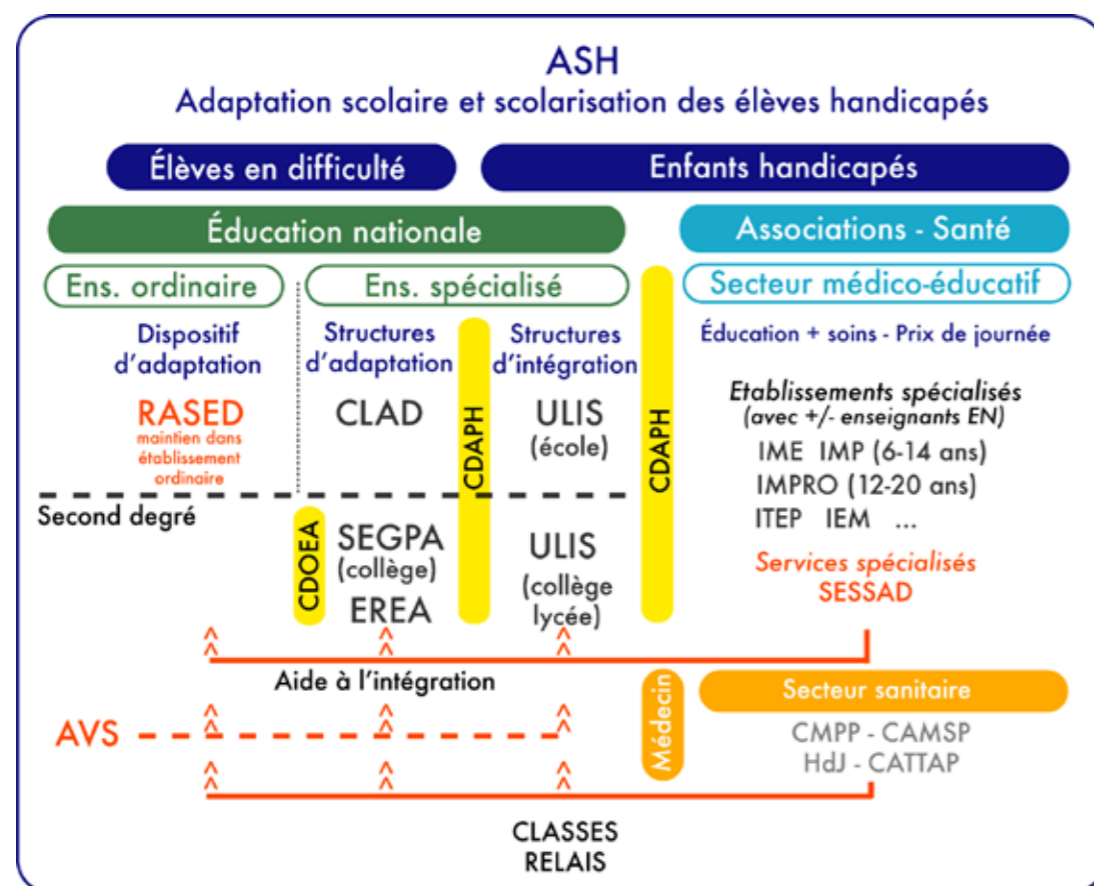
VECV – École France Quéré est un établissement privé sous contrat, gratuit, constitué de deux écoles primaires, de deux collèges (Île-de-France et Normandie), d'un lycée général et d'un lycée technique (Île de France). Les professeurs se déplacent au domicile d'enfants et adolescents malades ou handicapés, de la maternelle à la Terminale, en concertation avec leur école pour leur apporter une aide personnalisée. <https://www.vecv.org/vecv-ecole-france-quere/>

##### • Le Cned, une solution sur le territoire national

Lorsque l'établissement spécialisé est trop loin, n'a pas de place ou que les familles demandent une période de réflexion sur une orientation, l'enseignement à distance via le Cned est une solution pour de nombreux élèves en situation de handicap.

Plus d'informations

<https://www.onisep.fr/Formation-et-handicap/Les-parcours-de-scolarite/Modes-de-scolarisation/Des-cours-loin-de-l-ecole/Enseignement-a-distance-et-handicap-les-cles-de-la-reussite>  
 CNED  
 BP 60200  
 86980 Futuroscope Chasseneuil Cedex  
 Téléphone : 05 49 49 94 94 de 8h30 à 18h30 (de juin à octobre) et de 8h30 à 18h00 (de novembre à mai)  
[www.cned.fr](http://www.cned.fr)



#### Quelques conseils (Source Onisep)

**La scolarité partagée** : elle repose sur une convention entre la famille, le Cned, le maire de la commune de résidence et le directeur académique. Si l'élève a un PPS, il est souhaitable que la scolarité partagée Cned/établissement soit mentionnée.

Anticiper l'inscription au Cned bien avant le début de l'année scolaire (beaucoup d'intervenants et de pièces à fournir), ainsi que les inscriptions aux examens pour bénéficier des aménagements possibles (tiers temps, assistants, matériel adapté...).

**Expliquer la situation** : Les équipes du Cned étudient la faisabilité de chaque projet, y compris pour les élèves relevant du lycée professionnel ou les formations pour adultes. Pour cela, il est nécessaire de présenter la situation de handicap dès le premier contact (accueil national (33) 05 49 49 94 94) puis dans le dossier d'inscription, en y joignant au besoin des courriers explicatifs. Le dossier sera transmis suivant le niveau de l'élève à un enseignant

conseiller de scolarité, ou pour le collège et le lycée à l'assistante sociale ou au médecin scolaire du Cned. Ceux-ci prendront éventuellement contact avec l'élève ou sa famille pour chercher la meilleure solution pour lui.

**Procédure** : L'inscription peut être libre, auquel cas elle est à la charge de la famille. Celle-ci doit faire cependant, les démarches légales auprès du directeur académique et de la mairie du domicile pour déclarer une instruction dans la famille. Pour les élèves en situation de handicap, cette inscription est la plupart du temps réglementée et de ce fait gratuite ou subventionnée. C'est-à-dire que le directeur académique, s'appuyant sur l'avis de la MDPH, des enseignants référents et du médecin de la direction académique, donne un avis favorable pour que le Cned soit l'école de l'enfant à part entière. Désormais, la gratuité peut s'étendre aux élèves relevant de la MDPH et ayant plus de 16 ans sur justificatifs.



Le coin des enfants à une journée des familles © Saragoussi

## 5. Conclusion

Tout comme il existe une grande variabilité dans l'origine, l'expression et l'évolution de l'atteinte cérébelleuse d'un enfant à l'autre, il y a une grande disparité dans leurs cursus scolaires et leurs perspectives d'avenir.

Dans tous les cas, les enfants atteints de syndromes cérébelleux aiment apprendre et sont très volontaires. Ils ne reculent pas devant les efforts souvent très importants qui leur sont deman-

dés, montrant ainsi à leurs camarades l'exemple de leur détermination. Par ailleurs, ils sont souvent très sociables et pleins d'humour. Toutes les personnes gravitant autour d'eux évoquent ainsi des rapports agréables et très gratifiants.

### Glossaire

AVS : Auxiliaire de Vie Scolaire  
 CAMSP : Centres d'Action Médico-Sociale Précoce  
 CDAPH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées  
 EP : Equipe Pluridisciplinaire  
 MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées  
 PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation  
 Sessad : Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile

Oculomotricité : relatif à ce qui permet le contrôle des mouvements de l'œil  
 Temporo-spatial : relatif au temps et à l'espace

## Pour aller plus loin

Vous trouverez sur les sites suivants toutes les informations concernant vos droits, les démarches à effectuer, les dispositifs de scolarisation et les compensations auxquelles vous pouvez prétendre en fonction de vos besoins et du degré de handicap de votre enfant.

- **Tous à l'école**  
<http://www.tousalecole.fr/content/cérébelleux-syndrome-bep>
- **Site de l'Association française contre les myopathies**  
<https://www.afm-telethon.fr/scolariser-son-enfant-1825>
- **Guide pour la scolarité des enfants et adolescents handicapés**  
<http://media.education.gouv.fr/file/42/2/4422.pdf>
- **Cellules d'écoute**  
[https://www.education.gouv.fr/aide-handicap-ecole-mieux-accueillir-les-parents-et-l-eleve-et-simplifier-les-demarches-9803#Coordonnees\\_des\\_cellules\\_d\\_accueil\\_departementales](https://www.education.gouv.fr/aide-handicap-ecole-mieux-accueillir-les-parents-et-l-eleve-et-simplifier-les-demarches-9803#Coordonnees_des_cellules_d_accueil_departementales)

Cellule Aide Handicap École : 0 800 730 123, numéro vert accessible aux personnes sourdes et malentendantes, du lundi au vendredi de 9h à 17h. Elle est complétée par la cellule d'écoute et de réponse du service départemental École inclusive : 0 805 805 110. Grâce à un serveur interactif et selon le besoin, ce numéro oriente aussi vers la cellule nationale Aide Handicap École.

Ces cellules ont pour buts d'informer les familles sur les dispositifs existants et le fonctionnement du service public de l'École inclusive ; et aussi de leur apporter une réponse sur le dossier de leur(s) enfant(s) dans les 24 heures suivant l'appel.

- **Site ressource pour la scolarisation des enfants handicapés**  
<http://scolaritepartenariat.chez-alice.fr>
- **Site de Connaître les syndromes cérébelleux**  
[www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr)
- **Site de l'Institut national supérieur de formation et de recherche pour l'éducation des jeunes handicapés et les enseignements adaptés (INS HEA)**  
[www.inshea.fr](http://www.inshea.fr)
- **Orientation scolaire et professionnelle**  
[www.onisep.net](http://www.onisep.net)
- **Centre d'information et de documentation jeunesse**  
[www.cidj.com](http://www.cidj.com)

# NOS SERVICES D'ACCOMPAGNEMENT



“

*Il arrive que nous ressentions un fort sentiment de culpabilité d'avoir transmis la maladie ou bien d'injustice d'en être atteint. Mais nous ne devons pas nous sentir coupables ou malchanceux ! Nous avons juste perdu l'insouciance de penser que cela n'arrive qu'aux autres... Après le choc de l'annonce diagnostique, il faut donner un nouveau sens à sa vie. C'est un vrai projet en soi, un cheminement nécessaire afin de se reconstruire après l'épreuve. Cette leçon de vie, lorsque l'on a la chance d'être bien accompagné, apprend le dépassement de soi, ramène aux valeurs les plus simples et les plus importantes. Cet accompagnement par des personnes bienveillantes est vital pour ne pas sombrer et permettre de panser les blessures infligées par la maladie. Il permet enfin de redevenir acteurs de nos vies afin de relever les défis qui nous attendent.*

”

Ilham

1. Mettre des mots sur la maladie	86
1.1. Les groupes de parole, l'écoute associative	
1.2. Pour une écoute professionnelle	
1.3. Les services de CSC	
2. Réduire l'errance diagnostique	89
3. Les actions de CSC	90
3.1. Pour les professionnels	
3.2. Pour le grand public	
4. Un peu de lecture	91

# Nos services d'accompagnement

**Réussir à parler de sa maladie est une étape fondamentale, aussi bien pour soi, pour ses proches que son entourage. Voici quelques pistes de réflexion, des témoignages et des informations sur les services proposés par CSC, pour que chacun puisse, à son rythme, franchir ce cap. Pour l'association, « en parler », c'est aussi développer des actions et promouvoir des initiatives pour que les syndromes cérébelleux soient mieux connus, d'une part des professionnels des secteurs médicaux et paramédicaux, et d'autre part, à une plus large échelle, du grand public.**

## 1. Mettre des mots sur la maladie

L'annonce de la maladie grave, invalidante, voire létale est naturellement complexe à appréhender. Elle peut susciter des réactions de repli sur soi, de blocage de toute communication avec l'extérieur. Le fait qu'il s'agisse souvent de maladies rares, peu et mal connues, peut isoler encore plus les familles, avec pour effets, de les inciter à surprotéger leur enfant et d'accroître leurs difficultés de socialisation et d'expérimentation nécessaire aux apprentissages de la vie.

Pour les parents d'enfants atteints de syndromes cérébelleux, mettre des mots sur la maladie ou le handicap de leur enfant et échanger avec d'autres parents peut s'avérer salutaire. Pour eux, pour leur enfant et la famille élargie. Le partage d'expérience avec des pairs qui vivent une situation similaire ou qui sont déjà passés par là, notamment via les associations de patients, peut être une source de grand réconfort. Cela aide en effet les parents à revenir vers un mode relationnel plus ouvert aux autres, à rompre l'isolement. Et, par conséquent, à faire ré-émerger une certaine note

d'espoir, en prenant conscience, par exemple, qu'ils ne sont pas seuls ; mais aussi une nouvelle forme de confiance, les invitant à apprécier la grandeur de chaque petit pas...

### 1.1. Les groupes de parole, l'écoute associative

L'écoute associative nous apprend que les rencontres entre parents d'enfants atteints d'une maladie grave et évolutive, même si elles sont difficiles dans un premier temps, permettent, avec un peu de recul, d'avancer sur le chemin de « l'acceptation ». Ces précieux échanges et partages les aident en effet à envisager le futur de leur enfant avec plus de clairvoyance, à l'anticiper, à le préparer. Ils sont d'autant plus importants que cela renverse la tendance consistant à n'envisager l'enfant malade que dans l'immédiateté. Portés par ces vécus à la fois communs et personnels, et épaulés par un psychologue, les parents abordent d'un autre œil leur sentiment d'impuissance face à la maladie de leur enfant et sont plus à même d'aller de l'avant.

## 1.2. Pour une écoute professionnelle

En se rapprochant d'autres parents concernés par une maladie génétique voire la même maladie génétique, c'est la quête du « même » qui est d'abord en jeu, les mêmes parcours, les mêmes souffrances, les mêmes espoirs... Une quête qui montre toutefois ses limites quand les parents commencent à pointer leurs différences : chacun trouve son identité, s'individualise, donne un sens à sa propre histoire, tout en préservant les liens avec les autres parents. Ce mouvement de convergence / divergence est sans doute régulièrement réactivé au cours des étapes de la vie et de la maladie de l'enfant.

Afin de laisser place à l'individualité, à la singularité de chacun, il est donc important que, dans les périodes de divergence, les parents puissent se tourner vers des professionnels non directement touchés par la maladie. Cette écoute distanciée couplée à celle de personnes elles-mêmes concernées aide par la similarité tout en offrant la possibilité de sortir d'une relation en miroir.

## 1.3. Les services de CSC

### • Une écoute par des bénévoles

Une écoute téléphonique générale, assurée par des bénévoles, tous les jours de 10 à 20 heures.

Tél. : 05 46 76 54 94 – ou par courriel : [csc.ecoute@gmail.com](mailto:csc.ecoute@gmail.com)

### • Ataxies Psy et Accompagnement social

Tout le monde peut avoir besoin, à un mo-

ment donné, d'un soutien psychologique face à de telles maladies et à leurs conséquences. Ces maladies étant rares et mal connues, il n'est pas toujours facile de trouver une écoute appropriée près de chez soi. CSC a donc mis en place le service d'écoute psychologique en partenariat avec ses associations sœurs AFAF et ASL, service qu'elles cofinancent désormais, après avoir été initié grâce au soutien de la Fondation Groupama.

*« Lorsque j'ai commencé cette expérience, fin 2009, je me demandais ce que donnerait une relation téléphonique avec un patient, confie Marie-Christine Nolen, l'une des deux psychologues à l'écoute pour CSC. Et finalement les choses se font, se disent... On a parfois besoin de parler à d'autres personnes qu'à ses proches. Pouvoir dire des choses, surtout dans*

**ATAXIES et PARAPLÉGIES SPASTIQUES**  
2 services à votre disposition :  
soutien psychologique et accompagnement social

Tout le monde peut avoir besoin, à un moment donné, d'un soutien psychologique ou d'un accompagnement social face à de telles maladies et à leurs conséquences. Ces maladies sont rares, donc mal connues : il n'est pas facile de trouver une écoute appropriée près de chez soi.

<b>Soutien psychologique</b> Tél. : 0970 465 165 (soutien gratuit - numéro non surtaxé) Ouvert tous les mardis de 15h à 19h <a href="mailto:ataxiepsy@hotmail.fr">ataxiepsy@hotmail.fr</a>	<b>Accompagnement social</b> Tél. : 0970 465 027 (soutien gratuit - numéro non surtaxé) Ouvert tous les mercredis de 15h à 19h <a href="mailto:spataxie.as@gmail.com">spataxie.as@gmail.com</a>
--	---

*certains moments difficiles, certaines étapes, cela fait du bien. Même si tout le monde peut écouter, l'écoute est un métier, cela s'apprend. En proposant ce service, CSC est tout à fait dans son rôle. L'écoute psychologique est complémentaire des autres. »*

#### **Qui peut appeler ?**

Toute personne qui en éprouve le besoin : malades, parents, frères et sœurs, conjoints, enfants, aidants, etc.

#### **Qui répond ?**

Deux psychologues connaissant bien nos maladies : Marie-Christine Nolen et Martine Frischmann.

#### **Quand appeler ?**

Les mardis au 09 70 46 51 65 de 15h à 19h. En dehors de ces horaires, vous pouvez laisser un message sur le répondeur ou par courriel :

ataxiepsy@hotmail.fr

Suite à votre premier appel, et selon vos besoins, la psychologue vous proposera un ou plusieurs rendez-vous par téléphone ou autre moyen de communication.

Le service **Accompagnement Social** a été créé, selon le même principe, pour répondre à vos questions concernant la prise en charge sociale de vos pathologies.

Steffi Keil, assistante sociale, est aux commandes tous les mercredis de 15h à 19h au 09 70 46 50 27 ou par courrier à spataxie.as@gmail.com

- **Des groupes de parole destinés aux malades et aux accompagnants**

Le but de ces groupes est de permettre à chacun de s'exprimer sur une thématique, indépendamment et librement, et ainsi de rompre l'isolement dans lequel se trouvent parfois certains. Ces groupes de parole, limités à un petit nombre de personnes sont organisés en Île de France et destinés aux patients et aux accompagnants, invités à partager leurs vécus, leurs expériences, leur

quotidien... La confiance et la complicité se développant, le groupe, accompagné par un psychologue, ouvre de nouvelles pistes de réflexion permettant à chacun de se repositionner par rapport à la maladie. Au fil des réunions, s'élabore une véritable réflexion commune mobilisant plusieurs points de vue et posant des questions qui sont autant d'outils pour tous nous faire avancer ou, tout au moins, mieux vivre notre quotidien en toute conscience. De réunion en réunion, nous travaillons ensemble pour aller mieux.

Plus d'infos pratiques sur le site de CSC rubrique *parler, partager, participer* : [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr)

- **Une antenne pédiatrique nationale (APN) encore appelée « Les enfants CSC »**

CSC a ouvert son antenne pédiatrique nationale en septembre 2010. L'idée ? Ecouter, aider et soutenir les familles, souvent démunies et isolées face à la maladie de leurs enfants. L'antenne pédiatrique leur permet d'échanger et de partager leurs expériences, leurs interrogations, leurs soucis, leurs victoires. Elle apporte des réponses aux questions pratiques du quotidien (structures de soins, aides pour l'intégration scolaire, allocations, textes législatifs, etc.).

Une maman, par ailleurs Vice-présidente de l'association, est responsable de l'antenne, et est ainsi à même de représenter les enfants et leurs parents, les enfants ayant des besoins différents des adultes, en particulier, concernant la scolarisation, les parcours de prises en charges médicales et de manière générale l'inclusion. D'autres mamans, chargées d'actions très précises, animent aussi l'antenne pédiatrique « Les enfants CSC », ce qui permet de la distinguer des antennes régionales adultes. A ce jour (2021), il n'en existe aucune en région qui soit dédiée aux enfants, du fait du manque de bénévoles.



Journée des familles 2017 © Saragoussi

Les outils de l'antenne pédiatrique :

- Un numéro de téléphone : 09 70 440 451 (coût d'un appel local à partir d'un téléphone fixe)
- Un courriel : [antennepediatrique@csc.asso.fr](mailto:antennepediatrique@csc.asso.fr)
- Un forum d'échanges entre parents : [www.csc.asso.fr/forum](http://www.csc.asso.fr/forum)
- Une page Facebook *Les enfants CSC*, groupe fermé et réservé uniquement aux adhérents parents d'enfants
- Des réunions biennuelles pour les familles, organisées sur Paris, dans des salles proches des gares pour permettre aux familles habitant en région d'y participer. Les parents peuvent se rencontrer, échanger et venir avec leurs enfants, auxquels des animations sont proposées.

L'autre intérêt de cette antenne pédiatrique est de permettre à CSC de faire une synthèse des principaux problèmes que rencontrent les familles, pour les relayer auprès de ses interlocuteurs dans les instances médicales, régionales, etc. et tenter ainsi d'améliorer la situation. Cette antenne contribue par ailleurs à établir un inventaire

des recherches médicales en cours, à en susciter d'autres et à rechercher des moyens pour les développer.

L'antenne a par ailleurs intégré trois filières de santé nationales : *DéfiScience*, *G2M Maladies Héréditaires du Métabolisme* et *Brain Team* pour représenter au mieux les malades atteints d'un syndrome cérébelleux. Elle fait aussi partie de groupes de travail dont la mission est d'établir des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) pour les petits patients.

- **Un forum général et un forum ados-enfants sur le site [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr)**

## **2. Réduire l'errance diagnostique**

Le fait que les syndromes cérébelleux soient peu et mal connus, et qu'ils ne soient pas tous identifiés peut rendre leur diagnostic complexe. C'est encore plus le cas lorsqu'il n'y a pas d'antécédent connu dans la famille ou que les symptômes peuvent faire penser à d'autres pathologies voire à des

comportements addictifs. Il peut ainsi s'écouler plusieurs mois voire années avant que les médecins ne réussissent à poser un diagnostic clair, quand ils le peuvent. Cette « errance diagnostique », mélange d'incertitude, d'attente et d'espoir, n'est évidemment pas simple à vivre. D'autant qu'il arrive encore que certains spécialistes n'entendent pas ce que leur disent leurs patients, préférant l'hypothèse d'un désordre psychologique plutôt qu'une éventuelle réelle maladie. Comme si ce qui ne pouvait se nommer n'existait pas. Fort heureusement, cette situation a tendance à s'estomper.

Elle met toutefois en lumière l'importance du diagnostic, qui va permettre de lever les doutes et incompréhensions. Les mots posés sur les « maux » aident à parler concrètement de la maladie, non plus seulement avec des idées. C'est pourquoi CSC met tout en œuvre pour que soit réduit ce temps d'errance diagnostique, source d'inquiétude pour le devenir du malade et de sa famille. L'association, qui consacre chaque année plusieurs dizaines de milliers d'euros pour soutenir la recherche sur les syndromes cérébelleux, est de fait particulièrement attentive aux projets consacrés à cette problématique.

Connaître le gène de sa maladie est très important car c'est le seul moyen, aujourd'hui, de permettre à ses enfants porteurs de la mutation de pouvoir en stopper la transmission en faisant soit un DPN ou un DPI après une FIV. Rappelons par ailleurs que les personnes atteintes d'une maladie génétique sont dans l'obligation d'informer leur parentèle de son existence, de son mode de transmission et de ses conséquences (lire p 48).

### 3. Les actions de CSC

Faire connaître les syndromes cérébelleux aux professionnels des secteurs

médicaux, sociaux et paramédicaux, et, à plus grande échelle, au grand public, fait partie des missions intrinsèques de CSC. L'espoir étant que, mieux comprises dans leurs différences, les personnes touchées auront une vie professionnelle, scolaire et dans la cité en général facilitée. L'approche et les moyens développés sont adaptés au public visé.

#### 3.1. Pour les professionnels

CSC met à leur disposition une lettre d'information répondant aux questions le plus souvent posées dans le cadre des affections spinocérébelleuses (ataxies cérébelleuses et paraparésies spastiques). Cette lettre est rédigée par les membres du conseil médical et paramédical commun de l'AFAF, de CSC et de l'ASL créé en 2005.

Le premier objectif de cette lettre dont les sujets sont proposés par les adhérents des associations est de contribuer à améliorer le suivi des patients touchés par ces pathologies rares, peu rencontrées et donc faiblement connues, en informant les professionnels de santé sur les problématiques qu'ils sont susceptibles de rencontrer. Rappelons toutefois qu'en l'absence de diagnostic confirmé, il convient de rester prudent, en particulier pour la prescription de certaines thérapeutiques. Les lettres d'information aux soignants sont téléchargeables sur le site [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr) dans la rubrique « informer les soignants » fiches pratiques/la lettre d'informations).

#### 3.1. Pour le grand public

Depuis sa création, CSC organise régulièrement des événements fédérateurs pour sensibiliser le grand public aux syndromes cérébelleux et à leurs conséquences. Tout est possible : de la traversée à la nage de la Manche ou du Lac Léman, au *Tour de l'Aude* en tricycle, en passant par la course annuelle

des héros, manifestation familiale, ludique et sportive mêlant convivialité et transmission d'informations, ou encore l'ascension de sommets montagneux !

Tous les deux ans également, l'antenne pédiatrique nationale *Les enfants CSC* organise la *Journée des familles* pour les familles adhérentes à notre association. Elle a pu aussi en organiser une avec les associations AFAF, APRAT et Syndrome de Joubert, ces dernières années. C'est un moment important qui permet aux parents et aux accompagnants d'échanger avec des professionnels de santé et aussi d'autres parents. Les comptes rendus de ces journées à la fois festives et riches en partage d'informations sont disponibles sur le site CSC.

Enfin, CSC assure la gestion de son site Internet et de son forum de discussion, la publication de communiqués de presse, de son bulletin *La Vie de CSC* et de la lettre d'information destinée aux adhérents New à la loupe.

### 4. Un peu de lecture

De nombreux livres portent sur les thématiques des maladies génétiques, des maladies rares dont les syndromes cérébelleux, du handicap. Il peut s'agir d'ouvrages écrits par des professionnels de santé ou de témoignages de patients sur leur vécu personnel. En voici une courte sélection.

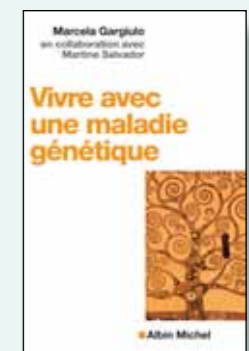
Mais vous trouverez bien d'autres témoignages et références sur le site de l'association : [www.csc.asso.fr](http://www.csc.asso.fr)



**Le Miroir brisé – L'Enfant handicapé, sa famille et le psychanalyste, Simone Sausse, 2003, Editions Calmann-Lévy**

Lorsqu'un enfant atteint d'une anomalie arrive au monde, les parents plongent dans un univers dont ils ignoraient tout. Tel un miroir brisé, l'enfant marqué par un handicap renvoie à ses parents, mais aussi à nous tous, une image déformée qui fait peur et dont nous nous détournons. Comment l'enfant pourra-t-il grandir malgré ou avec son handicap ? Comment aider les parents à traverser cette épreuve ? Comment redonner la parole aux enfants qui ont peu ou pas de langage ? En abordant de front les questions que ces enfants nous posent, ce livre, considéré comme une référence, nous oblige à porter sur eux un autre regard.

**Vivre avec une maladie génétique, Marcela Gargiulo, 2009, Editions Albin Michel**



Marcela Gargiulo est psychologue clinicienne à l'Institut de myologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris). Ecrit en collaboration avec Martine Salvador (rédactrice en chef du "Magazine de la santé" de France 5), ce livre a pour ambition d'aider les familles touchées à sortir de l'isolement, de mieux comprendre les maladies génétiques et ce qu'elles impliquent pour chacune des personnes concernées, de donner des outils pour se retrouver, faire à nouveau des projets, vivre avec et malgré la maladie. Dans le cas des ataxies spinocérébelleuses à déclaration adulte, il est important, pour ne pas dire primordial,

d'en parler en famille, de ne pas laisser sans réponse les questions posées par les enfants et surtout de ne pas leur mentir. Leur imagination, très fertile, sera d'autant plus activée en l'absence de réponse à leurs questions. Dans son livre, Marcela Gargiulo donne des exemples des conséquences désastreuses du silence.



**Les tests génétiques, Perrine Malzac et Marion Mathieu, 2017, Editions Le muscadier**

Ce livre est le point de vue médical, social et éthique de deux scientifiques, l'une praticienne hospitalière, l'autre biologiste, sur les tests génétiques qui, depuis 2004, sont devenus presque accessibles à tous. Une (r)évolution qui n'est pas sans soulever de nombreuses questions.

**Fratrie et handicap : l'influence du handicap d'une personne sur ses frères et sœurs, Régine Scelles, Editions L'Harmattan, 2000**



Régine Scelles expose comment le handicap qui touche une personne affecte aussi chacun de ses frères et sœurs. Dans une perspective de prévention, elle montre la nécessité d'offrir aux frères et aux sœurs, dès leur plus jeune âge, la possibilité de parler de leur difficulté à gérer cette situation sur la scène sociale et familiale, de leur honte et de leur culpabilité.



**Vivre ensemble la maladie d'un proche – Aider l'autre et s'aider soi-même, Christophe Fauré, Editions Albin Michel, 2002**

Christophe Fauré est psychiatre et spécialiste de l'accompagnement des malades et de leur famille. Il aborde ici la souffrance de ceux qui vivent avec le malade. C'est aux proches qu'il s'adresse, en les aidant à comprendre les sentiments de chacun, à reconnaître l'impact de la maladie sur la relation et l'intimité, savoir communiquer avec les médecins, ne pas « s'oublier soi-même », etc.

**Journée internationale de sensibilisation sur l'ataxie, Collection « Espoirs » chez Groupama**



Le 25 septembre 2012, les associations CSC et AFAF ont organisé une journée exceptionnelle de sensibilisation sur l'ataxie qui a mobilisé de nombreux malades et chercheurs. Les échanges ont donné lieu à des témoignages poignants et à un état des lieux de la recherche sur les ataxies. Le colloque a été entièrement retranscrit et est téléchargeable sur le site de CSC.

<https://www.csc.asso.fr/article/connaitre/78/journee-internationale-sensibilisation-ataxie>



**Vivre et Exister, Evelyne Delion, 2013, autoédition**

Dans cette autobiographie d'une « personne atteinte parmi d'autres d'une maladie rare », Evelyne Delion, la fondatrice de CSC, retrace son parcours d'une enfant dont la vie était ordinaire et qui, devenue adulte, a fait de son combat contre l'ataxie une vie tournée vers les autres. Ce témoignage rencontrera un écho particulier auprès des malades, comme elle, qui au cours de leur vie, doivent ré-apprendre à exister, à vivre tout simplement.

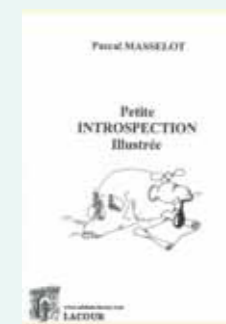
Pour le commander, vous pouvez contacter Evelyne Delion : [eve-jc-delion@wanadoo.fr](mailto:eve-jc-delion@wanadoo.fr)



**Idées de route, Alain Langlet, 2016, autoédition**

Pour faire reculer son ataxie tardive, Alain Langlet, adhérent de CSC, se lance régulièrement des défis sportifs à vélo. Dans Idées de route, il décrit ainsi sa première grande aventure, celle de rejoindre Saint Jacques de Compostelle, en franchissant les Pyrénées et en suivant la route du Pèlerinage. Ne pouvant marcher, c'est en tricycle qu'il s'est déplacé !

**Petite Introspection Illustrée, Pascal Masselot, 2019, Editions Lacour**



Ce livre nous propose un parcours singulier à travers quinze nouvelles illustrées, puissantes et riches en émotions. C'est un pont, entre humour noir et poésie, qui enjambe les sommets et les abîmes que la vie impose quand le pire surgit. Des gouffres de solitude à découvrir, des sentiers d'espoir à parcourir, Pascal Masselot nous entraîne sur sa route personnelle pilonnée en plein vol par une maladie implacable.



**D'autres Fragments d'une Ataxie, Emmanuelle Poirier-St Georges, 2019, Editions Zyeudor (Québec)**

Multi-diplômée universitaire et atteinte de l'Ataxie de Friedreich depuis l'âge de quinze ans, Emmanuelle Poirier-St-Georges est plutôt fonceuse, persévérante, passionnée de la vie et québécoise. D'autres fragments d'une ataxie est la suite de son premier roman autobiographique publié en 2014, Une histoire de taxis d'Ataxie Ou la dernière illusion. L'occasion de sortir des frontières de l'hexagone et de découvrir un témoignage venu d'ailleurs.

## Glossaire

AFAF : Association française de l'ataxie de Friedreich  
 ASL : Association Strümpell-Lorrain  
 APN : Antenne Pédiatrique Nationale  
 DPN : Diagnostique Prénatal  
 DPI : Diagnostique Pré Implantatoire  
 FIV : Fécondation In Vitro



**Notre objectif :  
Financer et promouvoir  
la recherche**



## 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 physio-pathologiques 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 cultivée 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 avons 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 cervelet. 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 professeures 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 paraparésies 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 parades.

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 peuvent être neutralisés 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 défectueux. « 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 défectueux, 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 dégénèrent. 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, hypoacousie, 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 neurogénétiicien, 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 (Hologe)

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 alentours).

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 reposer 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

# L'IMPORTANCE DE VOS DONNS...

## La recherche, pourquoi j'y crois !

“ Changement de vie

*Des symptômes de la maladie ayant commencé en 1995 lors d'un match de tennis (lenteur et boitements : imaginez pour jouer au tennis !), j'ai donc consulté plusieurs médecins. Entre sclérose en plaques ou possibilité de SLA, le diagnostic, même après de nombreux examens, n'était pas clairement précisé !*

Parcours que vous êtes encore nombreux à connaître !

*C'est finalement la Salpêtrière qui a donné ce nom de « paraparésie spastique héréditaire » (PSH) ; maladie rare avec 50% de transmission ! Ma vie a basculé dans la peur de transmettre à mes enfants et dans l'incompréhension de mon devenir. Aucun traitement curatif à part des myorelaxants et de la rééducation. Plus exactement en 2005 seulement, le nom de « SPG4 » pour cette PSH.*

*Puis j'ai commencé à avoir de légers problèmes d'équilibre et d'élocution un peu avant de faire la connaissance d'Évelyne Delion à l'hôpital d'Hendaye en 2016. C'est alors que le nom d'ataxie m'a interpellé et que j'ai voulu adhérer à l'association CSC qu'elle avait fondée.*

*En 2019, je consulte de nouveau à la Salpêtrière pour des examens complémentaires pour recherche d'ataxie. A ce jour, j'attends toujours les résultats. Cependant, dans les PSH, on pouvait trouver des ataxies selon les gènes impliqués d'où, le travail en commun des 3 associations « sœurs » (AFAF, ASL et CSC).* ”

Serge Born

*1 Voir à l'ASL HSP France (Association de Strumpell Lorrain) pour cette maladie*

# LES DONNS FINANCIERS



- |   |     |
|---|-----|
| 1. CSC et la recherche : elle avance grâce à vos dons | 128 |
| 2. Un principe de dons élargi                         | 129 |



# Les dons financiers : notre unique levier pour, un jour, trouver un traitement

**Comme vous avez pu le comprendre tout au long de ce livret, l'association CSC s'appuie beaucoup sur le don pour mettre en œuvre ses diverses missions. Si les dons financiers sont essentiels puisqu'ils permettent à CSC de jouer un rôle notable dans l'avancée de la recherche sur les syndromes cérébelleux, les dons de temps, de votre temps notamment, sont tout aussi vitaux puisqu'ils permettent de faire le lien entre nous tous, adhérents de CSC présents un peu partout en France.**

## 1. CSC et la recherche : elle avance grâce à vos dons !

Rappelons que 90% des dons faits à l'association CSC sont destinés à contribuer au financement de la recherche médicale - études, essais et collection de cerveaux - et à cofinancer les services écoute psy et accompagnement social créés avec l'AFAP et l'ASL. 100% des legs sont par ailleurs intégralement reversés à la Recherche. C'est là la mission première de l'association

### 1.1. Les axes de recherche et les résultats

Les recherches soutenues par CSC se sont développées dans trois directions :

1. Mettre en œuvre la recherche du gène causant une ataxie pour les maladies dont l'anomalie génétique est localisée sur un chromosome particulier (localisations chromosomiques déjà caractérisées).

2. Pour les maladies dont les gènes sont déjà identifiés, comprendre, lorsqu'ils sont mutés, les mécanismes les conduisant à initier une ataxie cérébelleuse. Proposer alors des pistes de traitement.

3. Rechercher l'origine génétique des autres maladies (quel chromosome, puis quel gène ?).

Quatre ans après sa création, CSC adressait son premier appel d'offres aux équipes de recherche se consacrant aux maladies du cervelet. Chaque année depuis 1999, l'association lance ses appels d'offres d'un montant compris entre 35 000 € et 60 000 €, et équivalant à la quasi totalité des dons reçus. **Sur 20 ans, cela représente plus de 850 000 € apportés à 55 projets scientifiques.**

En moyenne, CSC s'engage annuellement sur un ou deux projets. Leur sélection est effectuée après analyse par deux rapporteurs indépendants, suivie

d'une évaluation comparative par le Conseil scientifique de l'association. Le choix final est réalisé par le Conseil d'administration de CSC grâce au compte rendu de la chargée de mission auprès du Conseil scientifique.

Ce choix se fonde sur cinq critères :

- adaptation à l'appel d'offres (intérêt pour l'association) ;
- faisabilité du projet (durée, lieu d'accueil...) ;
- originalité du projet ;
- solidité des bases scientifiques du projet (chances de succès) ;
- qualité du candidat.

L'aide apportée par CSC aux équipes de recherche a créé un véritable partenariat entre les chercheurs et les malades, qui se traduit par des exposés de suivi de projets présentés lors des assemblées générales de l'association.

Voici quelques exemples des recherches aidées par CSC ces dernières années :

- 2012-2013 : évaluation RNA Antisens pour le traitement de modèles souris SCA7
- 2014 : développement d'un modèle murin d'ataxie cérébelleuse causée par un défaut de glycosylation des protéines
- 2015 : bases génétiques et mécanismes physiopathologiques des ataxies cérébelleuses congénitales
- 2016 : identification de mutations causales chez 40 patients atteints d'ataxies cérébelleuses idiopathiques, sporadiques et de début tardif
- 2017 : validation fonctionnelle de l'effet de mutations du gène RAS2 dans les ataxies congénitales
- 2018 : traitement des ataxies cérébelleuses avec la neuroglobine pour bénéficier de son effet protecteur sur la fonction mitochondriale
- 2019 : développement d'une stratégie thérapeutique pour réduire l'expression des gènes mutés dans les SCA à expansion de CAG
- 2020 : le défi du diagnostic moléculaire des ataxies cérébelleuses

et l'impact d'une stratégie d'analyse par NGS

CSC tient à la disposition de chacun le tableau des localisations chromosomiques et des gènes identifiés à ce jour.

## 2. Un principe de don élargi

Les dons financiers que reçoit CSC servent également à son fonctionnement, exclusivement assuré par des bénévoles. Il va sans dire que sans ces dons (cotisations, dons, legs...), ce livret pédagogique n'existerait pas, ni les services d'accompagnement proposés, et encore moins les projets initiés par CSC hors du cadre scientifique.

Si, 26 ans après sa création, l'association est toujours très active et à même de proposer une large palette de rendez-vous, d'événements et d'activités, c'est aussi et surtout grâce à l'investissement, au dynamisme et à l'imagination des adhérents bénévoles qui se sont succédé au cours de ce premier quart de siècle d'existence et au temps précieux qu'ils lui ont offert et continuent de lui offrir très généreusement.

C'est un engagement important, essentiel pour une association et c'est pourquoi nous appelons ceux qui en ont la possibilité à rejoindre les rangs des bénévoles. Pour que CSC puisse continuer à tendre la main à tous ceux qui en ont besoin et à donner de l'espoir.

C'est grâce à vous que CSC existe, grâce à vous que CSC peut honorer sa mission d'être partie intégrante de la Recherche sur les syndromes cérébelleux, grâce à vous que CSC peut soutenir efficacement, concrètement et humainement les malades et leurs familles dans un parcours leur demandant déjà beaucoup de courage et de force.

# L'IMPORTANCE DE VOS DONNS...

## 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 fait à ma descendance, certes involontairement, 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, plusieurs années encore, 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 précieux qu'un don d'argent.

”

Hubert

# LE DON DE CERVEAUX



1. Le don d'organes dans la loi de bioéthique	132
2. Pourquoi donner son cerveau pour la recherche ?	133
3. Les dons <i>post mortem</i> et la recherche d'un traitement	134
4. Le rôle des associations	134
5. En pratique, comment cela se passe-t-il ?	135
6. Contact	136

# Le don de cerveaux, une nécessité pour faire avancer la recherche

Une loi de 1994 a modifié les règles de prélèvements *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.

## 1. Le don d'organes dans la loi de bioéthique

Pour la première fois en France, une loi relative au respect du corps humain a été promulguée le 29 juillet 1994. Avant ces premières lois dites de bioéthique, un médecin-chercheur pouvait effectuer des prélèvements 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, ce qui est toujours le cas aujourd'hui. 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 supplémentaires : le prélèvement ayant une finalité exclusivement scientifique

— hors investigation sur les causes du décès — et le prélèvement en vue d'un don d'organe, réalisé sur une personne décédée mineure ou majeure incapable.

### Qu'entend-on par « 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.

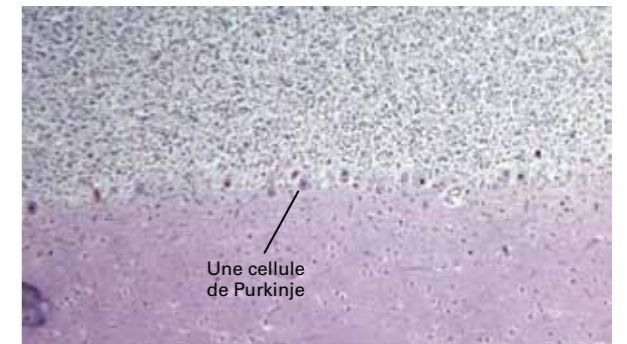
Depuis 1994, pour prélever du tissu humain *post mortem* à des fins scientifiques, le défunt doit y avoir préalablement consenti, soit expressément, soit par le recueil du témoignage favorable de la famille. Dans le cas d'un mineur, le consentement doit être exprimé par l'un des titulaires de l'autorité parentale.

Par ailleurs, les autopsies, qui étaient autrefois quasi systématiques et permettaient d'obtenir des échantillons, sont désormais en forte baisse. Conséquence directe de cette tendance mondiale : il y a de nos jours nettement moins de tissus humains disponibles, pathologiques ou non, alors qu'ils sont indispensables à la recherche.

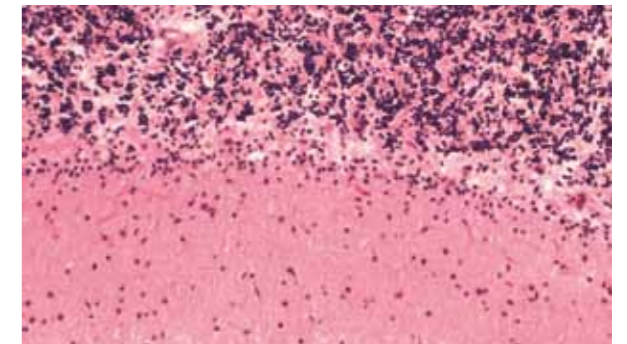
## 2. Pourquoi donner son cerveau pour la recherche ?

En général, le cerveau d'un malade est trop précieux et trop complexe pour que l'on s'autorise, de son vivant, à en prélever une partie, même minime, à des fins d'analyses. Dans des circonstances exceptionnelles, comme une maladie grave, potentiellement curable, ne pouvant être diagnostiquée que par ce moyen, une biopsie – un tout petit prélèvement – peut cependant être réalisée. Si elle est le plus souvent impossible dans les maladies neurodégénératives, l'analyse *post mortem* est en revanche réalisable. La biopsie fournit alors des renseignements inestimables notamment sur l'abondance des lésions, leurs formes, leur composition chimique, etc.

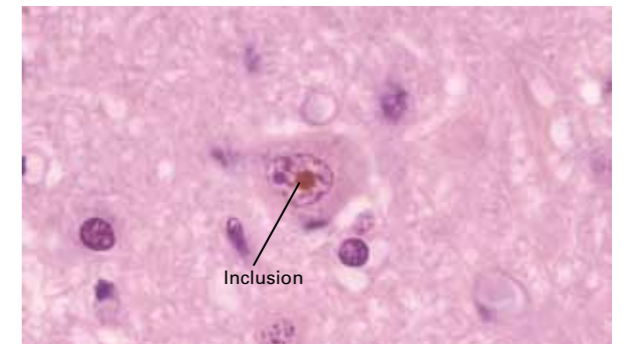
Grâce aux dons de cerveaux, on comprend mieux les maladies neurodégénératives, même s'il reste encore beaucoup de mystères à élucider. Concernant les ataxies cérébelleuses, des analyses génétiques ont révélé de nouvelles mutations responsables de nouvelles formes de la maladie, comme la variante SCA 14.



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).

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 ». 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.

Bien entendu, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de produire des animaux modèles, telles que les souris transgéniques. C'est une révolution fantastique. Ces animaux génétiquement modifiés sont capables de simuler la pathologie humaine que l'on souhaite étudier, par exemple une ataxie de type SCA7. Observer la formation des inclusions nucléaires et tester des molécules pour tenter de les dissoudre devient alors possible. Cependant, le modèle animal n'est pas encore assez représentatif de l'homme. Et pour être utiles, les résultats obtenus par ces méthodes doivent être confirmés. 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 aspects réglementaires

Les banques de tissus 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 Neuro-CEB pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, les ataxies cérébelleuses, la sclérose en plaques, la SLA, et pour les échantillons issus de personnes non atteintes de ces maladies. La biobanque est engagée dans une démarche qualité et est certifiée par l'AFNOR depuis 2010.

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

Quand on cherche un traitement, créer un test fiable pour évaluer l'efficacité

des « candidats médicaments » et déterminer lequel fera ralentir l'évolution de la maladie, la stoppera ou la fera régresser est indispensable. 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. On parle de « biomarqueur ». Un traitement efficace induirait par exemple une baisse de la concentration de ce biomarqueur, facile à détecter. Mais comment savoir quel composé sera un bon biomarqueur et où le trouver ? C'est là que l'analyse *post mortem* de cerveaux atteints par la maladie est essentielle car elle aide souvent à identifier les biomarqueurs fiables.

### 4. Le rôle des associations

Pour pallier le manque de tissus humains disponibles, les associations CSC et France Parkinson, l'association pour la recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA), la Fondation Vaincre Alzheimer et la Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la sclérose en plaques (ARSEP) ont décidé de soutenir un réseau national de don de cerveau pour la recherche nommé Biobanque Neuro-CEB. Elle est le fruit d'un partenariat entre ces associations et fondations, réunies au sein de l'association Neuro-CEB, et l'APHP. Les prélèvements de cerveaux sont réalisés par les membres d'un réseau de neuropathologistes implantés dans les grands CHU de France métropolitaine. L'ambition ultime de la BioBanque est de faciliter la recherche thérapeutique sur les maladies neurodégénératives et ainsi de favoriser l'émergence de nouveaux traitements.

Outre l'organisation des prélèvements, le réseau (et en particulier l'APHP) est garant de la gestion de la collection d'échantillons biologiques à visée neurologique, c'est-à-dire de leur bonne conservation et de leur distribution

aux projets de recherche qui en font la demande.

### 5. En pratique, comment cela se passe-t-il ?

#### • Devenir donneur

Les associations de malades informent leurs adhérents et le grand public de l'importance du don de cerveau *post mortem* pour la recherche. Les personnes intéressées contactent la coordinatrice du Neuro-CEB, Marie-Claire Artaud-Botté. Mme Artaud-Botté répond à leurs éventuelles questions et leur adresse un questionnaire médical. Celui-ci permet au médecin coordinateur de la biobanque de vérifier que le donneur répond bien aux critères médicaux d'inclusion. Si c'est le cas, la coordinatrice adresse un formulaire de consentement appelé « autorisation de prélèvement *post mortem* ». Après signature du formulaire, le consentement est enregistré et les personnes concernées reçoivent un dossier complet comprenant une carte de donneur. Le consentement comporte une clause permettant de contacter le médecin du donneur pour 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 maladie d'Alzheimer et pathologies associées, de Parkinson et pathologies associées, de sclérose en plaques, d'ataxie cérébelleuse, de SLA, et 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 coordinatrice (de 8 heures à 20 heures, en semaine, de 9h à 19h les week-ends et jours fériés). C'est elle 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 (il existe actuellement quinze centres en France métropolitaine). Ce transport doit avoir lieu dans les 48 heures suivant 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 48 heures suivant le décès, il est effectué sans mise en bière. Au-delà 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 Neuro-CEB, c'est-à-dire les transports aller et retour, et le prélèvement. 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 pouvant durer plusieurs mois, décrit les lésions cérébrales et précise le diagnostic. Ce diagnostic peut être, sur demande préalable, adressée 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, où elle est conservée.

#### • Pour la recherche

Les chercheurs qui souhaitent obtenir des échantillons adressent leur projet de recherche au Neuro-CEB. Celui-ci est soumis à un conseil scientifique. Les échantillons sont alors conditionnés et envoyés aux chercheurs. Comme ils sont très petits, un seul cerveau peut suffire à mener des projets de recherche pendant une dizaine d'années.

## 6. Pour aller plus loin

Les dons de cerveaux sont précieux pour la recherche mais comme vous pourrez le constater dans ces deux articles, les chercheurs font face à une véritable pénurie et très peu d'associations sont impliquées dans ce domaine.

- **« Le don de cerveau : un geste généreux et indispensable à la recherche »**

Nous recueillons le cerveau des personnes malades, ainsi que celui des personnes non atteintes de ces pathologies qui sert d'élément de comparaison lors des recherches.

<https://www.neuroceb.org/fr/20280>

- **« Don d'organe : l'Académie de médecine a besoin de cerveaux *post mortem* »**

*« Dès 2006, une banque nationale de cerveaux, nommée le GIE Neuro-CEB, avait été mise en place pour pallier cette pénurie. A l'origine de ce projet, trois associations de patients : France Alzheimer, France Parkinson et CSC (Connaître les syndromes cérébelleux) »*

<https://www.ladepeche.fr/article/2014/01/21/1799766-don-organe-academie-medecine-besoin-cerveaux-post-mortem.html>

## Contact



**Marie-Claire Artaud**  
Coordonnatrice

Biobanque Neuro-CEB  
Plateforme de ressources  
biologiques  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière  
47 boulevard de l'hôpital  
75651 Paris cedex 13

Tel : 01 42 17 74 19 (horaires bureau)  
et 06 79 80 87 97 (urgences pour les  
prélèvements uniquement)  
Fax : 01 42 17 75 02

[marie-claire.artaud@neuroceb.org](mailto:marie-claire.artaud@neuroceb.org)  
[www.neuroceb.org](http://www.neuroceb.org)

## Glossaire

AP-HP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

# Remerciements

Equipe projet pour CSC : Hubert Bœuf, Evelyne Delion, Pascal Masselot , Ilham Prat, Raymond Souqui.

Entretiens, rédaction, réécriture et mise en page : Sonia Arfaoui  
Création couverture : Lou Camino

Correction orthotypographique première édition : Élodie Chanrion.

La première édition de ce livret d'accueil, réalisée par Alsace Média Science en 2010, a été financée par Sanofi-Aventis et le groupe Generali. Sa réédition en 2021 est entièrement prise en charge par CSC.

Sont remerciés pour leurs contributions à cet ouvrage :  
Les membres du comité éditorial : Hubert Boeuf, 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.

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.

Steffi Keil, assistante sociale, pour les conseils judicieux qu'elle a apportés dans son domaine.

*« 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 ».*

**Association  
Connaître les Syndromes Cérébelleux**

**Siège social  
16 rue des Sorbiers  
31120 PORTET  
cscpresidence@gmail.com  
www.csc.asso.fr**

