



«AIDER LES PERSONNES HANDICAPEES ATTEINTES DU SYNDROME DE CORNELIA DE LANGE OU D'AUTRES TROUBLES GRAVES DE LA COMMUNICATION ET DU DEVELOPPEMENT ET LEURS FAMILLES, PROMOUVOIR LA RECHERCHE MEDICALE ET EDUCATIVE DU SYNDROME DE CORNELIA DE LANGE ET LA DIFFUSER LE PLUS LARGEMENT POSSIBLE».

Extrait des Statuts de l'AFSCDL

Bulletin N° 32 – Novembre 2008

SOMMAIRE

LE MOT DE LA PRESIDENTE	page 3
BIENVENUE AUX FAMILLES	page 4
EXAMEN DU RAPPORT MORAL PRESENTE PAR DANIELLE SNAKKERS, PRESIDENTE, A L'ASSEMBLEE GENERALE DU 7 JUIN 2008 A LEVIER	pages 5 à 7
LEVIER (JURA) – ASSEMBLEE GENERALE, PARTICIPATION	pages 8 à 9
RESUME DES TRAVAUX EFFECTUES PAR LES EQUIPES DU DR LAURENCE COLLEAUX ET DU PR VALERIE CORMIER-DAIRE ...	pages 10 à 12
TROUBLES DU LANGUAGE, INTERVENTION DU DR AMSALLEM	pages 13 à 16
TEMOIGNAGES	
✍ Lizenn	page 17
✍ Les parents de Yann	page 17
✍ Le Docteur Dominique Loubier	page 17
✍ Bénédicte et Véronique, bénévoles	page 18
✍ Les grands-parents de Gwendoline	page 18
✍	page 18
✍ Des nouvelles de Quentin, de l'Ile de la Réunion	page 19

✍ **Nathalie, à votre service**..... page 19

**CONFERENCE MONDIALE SCdL – 2007
NIAGARA FALLS – CANADA – SUITE & FIN**

✍ **Jeunes adultes et qualité de la vie** pages 20 à 22

✍ **Complications médicales et comment définir le degré
de sévérité dans le SCdL** page 23

✍ **Développer la Parole et le Langage de la personne SCdL
par Marjorie Goodban** pages 24 à 29

Répartition géographique de nos adhérents et responsables régionaux page 30

Pour visiter notre site, hébergé par ORPHANET :

[http : //www.orpha.net/nestasso/AFSCDL](http://www.orpha.net/nestasso/AFSCDL)

LE MOT DE LA PRESIDENTE



Ce bulletin est, comme vous le constaterez, très riche et très dense en informations. La dernière partie de la traduction d'Andrée Benz sur la conférence internationale au Canada comporte beaucoup de statistiques. Elles pourront paraître réductrices mais nous semblent intéressantes dans la mesure où elles reflètent bien la diversité des atteintes de nos enfants. Il ne s'agit pas, bien entendu, de les mettre dans des petites cases, mais bien de mieux apprendre à connaître leurs potentiels et avant tout à anticiper et prévenir les troubles qui sont associés au SCdL.

Beaucoup d'entre vous ont pu se retrouver ou se connaître au mois de juin à Levier. Ce furent, comme à chaque réunion des familles, de grands moments d'émotion comme en témoignent parents, bénévoles et professionnels. Nous publions dans ce bulletin les interventions des professionnels, nous ne pouvons y inclure tout ce qui a pu être évoqué dans les ateliers et qui fera l'objet du premier bulletin de 2009 : la douleur et les fiches d'évaluation (Dr Loubier) ainsi qu'un article sur la DNP rédigé par Myrtille Macia.

Sont jointes à ce bulletin les informations et la fiche d'inscription à la conférence internationale à Brighton en juillet 2009. Nous espérons que la proximité géographique du lieu de la conférence donnera l'opportunité à beaucoup d'entre vous d'y participer. Nous vous demandons donc, dès à présent, de vous manifester rapidement si vous envisagez de vous y rendre.

Bonne fin d'année 2008 à tous et à bientôt, nombreux, à Brighton.

Extrait du Compte-rendu de l'Assemblée Générale du 8 juin 2008

Election des Administrateurs

Le mandat de Madame Josiane Chivot vient à expiration. Madame Josiane Chivot ne renouvelle pas sa candidature, Madame Nathalie Courlier présente sa candidature au Conseil d'Administration.

Madame Nathalie Courlier est élue par l'Assemblée Générale à l'unanimité.

Le Conseil d'Administration est constitué de :

- ⇒ Christophe Boillon
- ⇒ Nathalie Courlier
- ⇒ Corinne Khelifi
- ⇒ Malik Khelifi
- ⇒ Patricia Rio
- ⇒ Danielle Snakkers
- ⇒ Alain Snakkers
- ⇒ Catherine Wirtz

Extrait du Compte-rendu du Conseil d'Administration du 8 juin 2008

Constitution des membres du Bureau

Sont élus à l'unanimité :

- ⇒ Présidente Danielle Snakkers
- ⇒ Vice – Président Christophe Boillon
- ⇒ Vice – Président Malik Khelifi
- ⇒ Trésorier Alain Snakkers
- ⇒ Secrétaire Générale Nathalie Courlier



BIENVENUE AUX FAMILLES NOUVELLEMENT ADHÉRENTES

↵ Madame Catherine Decelle,
maman de Yaëlle, âgée de 10 mois

↵ Monsieur et Madame Carrez
parents de Stella, âgée de 9 ans ½

↵ Monsieur et Madame Fretard
parents de Cécile, âgée de 19 ans

Catherine Decelle, maman de Yaëlle.

Pour ce qui est de Levier bien sûr que ce fut un week-end positif, rempli de joie et d'émotion et avec les enfants nous en parlons souvent.

En espérant que ce sera une expérience que nous pourrons renouveler et faire de nouvelles rencontres et apprendre encore de nouvelles choses sur cette maladie.

Catherine Decelle

Jacques Carrez, papa de Stella

Merci.....!!!!

Merci de nous avoir un peu forcés à vous rejoindre. Nous étions Fabienne et moi très réticents à l'idée de cette rencontre (nous avons tout de même attendu neuf ans) malgré les avantages de la proximité géographique de l'Assemblée Générale de l'AFSCDL cette année.

Nous sortons de cette réunion, plus forts. Nous avons rencontré des personnes, professionnelles et participantes d'une grande richesse.

Stella et Lola se sont parfaitement intégrées et, ont comme nous, apprécié ce séjour.

Félicitations encore pour l'organisation de ces deux jours, nous imaginons la somme de travail et de stress pour Sandrine et Christophe; nous souhaitons vous revoir avant Brighton !

Nous sommes maintenant adhérents à l'Association et souhaitons renouveler les rencontres à l'occasion des réunions annuelles associées à l'Assemblée Générale.

Trésorier du Lion's Club de la Vallée du Doubs, j'ai sollicité son soutien vis-à-vis de l'AFSCDL et obtenu une subvention pour 2008 renouvelée pour 2009, qui sera transmise prochainement à Alain Snakkers.

C'est avec plaisir que nous acceptons d'échanger sur nos expériences respectives avec les familles rencontrées à Levier. Elles peuvent nous contacter par mail à jac.carrez@wanadoo.fr.

Jacques Carrez.

LEVIER 2008

L'Assemblée Générale 2008 organisée à Levier cette année, a réuni plus de 120 personnes dont 24 familles.

Malgré une météo on ne peut plus maussade pour cette saison, notamment le samedi, chacun semble avoir gardé un souvenir enrichissant de ce week-end. Les nombreux témoignages écrits et oraux en témoignent.

Pendant que les enfants encadrés par une quinzaine de bénévoles et des proches des familles, profitaient des promenades en calèches, les parents étaient réunis pour écouter le rapport moral de notre Présidente Danielle Snakkers, suivi de la présentation des comptes et budgets de l'Association par notre Trésorier Alain Snakkers.

A l'issue, le Docteur Armand Bottani des Hôpitaux Universitaires de Genève nous a décrit les résultats des travaux effectués l'année passée par les équipes du Docteur Laurence Colleaux et du Professeur Valérie Cormier-Daire de l'Hôpital Necker.

Le Docteur Daniel Amsallem du CHU de Besançon nous a ensuite proposé un exposé sur les "*liens entre le syndrome de Cornelia de Lange et les troubles du langage*" dont un résumé vous est proposé dans le présent bulletin.

Le Docteur Dominique Loubier du centre de la MGEN de Thomas en Royans, accompagnée de ses confrères a conclu la session réservée aux intervenants en répondant aux diverses questions.

Andrée Benz nous a finalement informés sur la prochaine Conférence Internationale de Brighton.

La première journée
s'est terminée avec
la traditionnelle soirée dansante.

La matinée du dimanche a permis d'organiser deux groupes de discussions et d'échanges encadrés par les médecins et des administrateurs.

Certains des participants ayant jugé insuffisant le temps réservé à ces échanges, nous tenterons de le privilégier lors de nos prochaines Assemblées Générales car c'est effectivement toujours un moment très apprécié des familles et très instructif.

Avant le dernier repas du week-end au centre d'accueil, pour conclure notre réunion annuelle, la troupe "Chansons aux pommes" a donné un spectacle musical interactif sur le thème du Far-West particulièrement apprécié.

Je remercie sincèrement toutes les familles qui ont répondu présent à ce week-end et qui en ont fait un succès à mes yeux.

Je remercie également :

- Danielle et Alain Snakkers qui m'ont témoigné leur confiance pour l'organisation de cette Assemblée Générale.
- Les administrateurs qui se sont impliqués dans la limite de leurs possibilités pour soutenir ce projet.
- Andrée Benz pour son travail de traduction et la présentation des documents relatifs à la conférence de Brighton.



- Nathalie et Robert pour leur historique et néanmoins permanent soutien logistique et administratif.
- Les Docteurs Dominique Loubier, Armand Bottani et Daniel Amsallem pour leur disponibilité, leur professionnalisme et leur dévouement ainsi que les centres hospitaliers, dont ils dépendent pour leur permettre d'être à nos côtés.



- Les équipes du Docteur Laurence COLLEAUX et du Professeur Valérie CORMIER-DAIRE.



- Les bénévoles et les donateurs sans qui cette manifestation ne pourrait avoir lieu dans de telles conditions.
- Fabrice Mouttet pour son reportage photo.
- Le Conseil Régional de Franche-Comté et le Conseil Général du Doubs pour leur soutien économique.



- Le centre d'accueil "Les Fauvettes" de Levier pour la gentillesse des personnes et leur flexibilité
- La troupe "Chaussons aux pommes" qui a su adapter son spectacle de qualité à son audience.

Christophe.

Examen du rapport moral présenté par Danielle Snakkers, Présidente, à l'Assemblée Générale du 7 juin 2008 à Levier

Notre dernière Assemblée Générale Ordinaire était le 17 juin 2006 au château de Jambville dans les Yvelines où avaient eu lieu précédemment toutes les Assemblées Générales de l'AFSCDL.

En raison de la Conférence Internationale du SCdL au Canada en juillet 2007, il n'y a pas eu d'AG en 2007.

Le rapport moral de ce jour concerne donc les années 2006 et 2007.

Petit Rappel historique de l'association

L'AFSCDL a été créée en septembre 1996 à l'initiative de six membres fondateurs, qui avaient beaucoup cherché avant d'arriver à se connaître.

Nous ne sommes plus aujourd'hui que trois membres fondateurs de 1996, présents parmi vous et l'AFSCDL a, depuis 1996, la même présidente et le même trésorier.

A la date de création de notre association, il y avait très peu d'informations sur le syndrome en France. Il existait, bien sûr, une information dans la littérature médicale.

Que pouvait-on y trouver ? Des photos d'enfants très touchés, des descriptions et des énumérations de toutes les malformations, qui peuvent être liées au syndrome. Il y était toujours question d'une espérance de vie très limitée.

Jusqu'en 2004, les chercheurs supposaient la cause de ce syndrome d'origine génétique mais malgré l'existence de programmes de recherche dans le monde, aucun gène responsable n'avait pu être identifié.

La prévalence exacte du SCdL n'est pas connue, elle est estimée entre 1/10 000 et 1/30 000 naissances mais en 1996 il nous était tout à fait impossible de savoir combien nous pourrions rassembler de familles avec un enfant atteint en France. On nous avait prédit une vingtaine de familles.

A cette époque les recherches et les informations se trouvaient essentiellement aux Etats-Unis et en Angleterre. Aux Etats-Unis, une association de ce syndrome a été créée il y a maintenant 27 ans et la fondation américaine a fêté l'année dernière les 30 ans de parution de la publication « Reaching Out ».

C'est donc au travers d'une étroite collaboration avec les associations américaines et anglaises que nous avons réussi à rassembler l'information qui nous était nécessaire.

C'est ensuite en collectant les expériences, les savoirs de tous les parents que nous avons réussi à avancer dans la connaissance du syndrome. Ce fut un gros travail car Internet n'existait pas et nous devions nous faire connaître.

Représentant un syndrome rare, une maladie orpheline, nous avons intégré le réseau des maladies rares en France en participant à la création de l'Alliance maladies rares en 2000 puis en adhérant à Eurordis au niveau Européen.

Sur le plan international nous avons participé à la création de la Fédération Internationale.

Tout ce travail a bien entendu été fait en collaboration étroite avec notre Conseil Médical et Scientifique.

Celui-ci était composé en 1996 de quatre médecins généticiens :

- Docteur Armand Bottani (CMU de Genève)
- Professeur Valérie Cormier-Daire (Hôpital Necker - Paris)
- Professeur Didier Lacombe (CHU de Bordeaux)
- Professeur Alain Verloes (Hôpital Robert Debré - Paris).

Il s'est élargi depuis 2006 par la présence du Docteur Dominique Loubier, médecin chef du centre de la MGEN à St THOMAS EN ROYANS, en qualité de psychiatre.

Nous remercions vivement les membres de notre Conseil Médical et Scientifique pour leur soutien constant, leur accompagnement aux conférences internationales et lors de nos Assemblées Générales et journées des familles.

Nous avons aujourd'hui parmi nous le Docteur Armand Bottani, généticien et le Docteur Dominique Loubier, psychiatre.

Le Professeur Didier Lacombe nous a fait savoir que des professionnels de l'équipe de génétique de Bordeaux auraient aimé participer à notre réunion mais la situation géographique de Levier ne permettait pas un déplacement par transport en commun sur le WE à partir de Bordeaux.

Le Professeur Valérie Cormier-Daire n'a pu être parmi nous mais le Docteur Laurence Colleaux nous a fait parvenir un résumé de l'étude entreprise dans le service de génétique de l'Hôpital Necker. Ce résumé sera commenté par le Docteur Armand Bottani, qui nous parlera également des avancées récentes de la génétique.

Vous constaterez dans le résumé de l'étude de l'Hôpital Necker que 86 familles ayant un enfant touché par le SCdL ont pu bénéficier d'une étude génétique approfondie.

C'est ce travail de collaboration médecin, chercheurs et parents, qui a permis d'aboutir aujourd'hui à **un diagnostic prénatal**. Nous touchons là un point capital dans nos parcours de parents : pouvoir être rassurés lors d'une grossesse, qui suit un enfant touché par le syndrome.

Nous remercions vivement le Professeur Valérie Cormier-Daire pour sa volonté de « trouver » et sa collaboration étroite avec l'AFSCDL ainsi que l'équipe de recherche de l'Hôpital Necker.

Nous remercions aussi les motards de Bretagne et de la Manche, qui ont organisé ces dernières années des manifestations afin de participer financièrement à la recherche. Si ces sommes ne représentent qu'une **toute** petite partie du coût financier de cette recherche, elles montrent notre implication de parents.

Nous remercions aussi le Docteur Dominique Loubier et le Docteur Armand Bottani pour leur participation active à la Conférence Internationale au Canada.

Le Docteur Dominique Loubier est intervenu lors des conférences des membres du Conseil Scientifique de la Fédération Internationale. Son intervention « les troubles du comportement dans le SCdL à partir de 2 observations », ainsi que sa traduction de la publication de l'étude du Docteur Gualtieri, nous ont permis d'avancer sur ce sujet si difficile des troubles du comportement. Jusqu'alors, nous étions très démunis pour répondre à de nombreuses demandes d'informations sur ce sujet, à la fois par les parents mais aussi par les professionnels, qui prennent en charge les personnes atteintes par le SCdL.

Merci au Docteur Armand Bottani, qui a précieusement porté assistance pour la traduction en français lors des consultations privées des parents à la Conférence Internationale au Canada.

Bien que médecin généticien vivant et exerçant en Suisse, le Docteur Bottani nous a toujours fidèlement accompagné lors de notre parcours associatif.

Notre association a été nommée à sa création en 1996 « association française », cependant, elle a toujours regroupé des familles francophones de Suisse, Belgique et pays du Maghreb.

Nous aurions pu la nommer « association francophone » du SCdL. Le travail administratif très important de changement des statuts a été le frein à cette démarche.

Une association suisse vient d'être créée. Sa présidente est aujourd'hui parmi nous. Nous souhaitons la bienvenue à cette association et travaillerons, nous n'en doutons pas en collaboration.

Pour l'année 2006, le nombre des adhésions a été de 86 dont 5 nouvelles adhésions de parents. Pour l'année 2007 : 84 dont 3 nouvelles adhésions.

Ces adhésions concernent pour 2006, 54 parents d'enfants porteurs du SCdL, 22 membres de la famille élargie, 6 amis. Pour 2007 : 50 familles, 21 membres de la famille et 10 amis

On peut constater que le nombre des adhésions a baissé sensiblement par rapport à l'année 2005 où elles étaient passées à 94 mais restent au même nombre que pendant les dix années d'existence de notre association.

Le nombre de parents nouvellement adhérents a baissé car il se situait entre 8 et 15 adhésions par année.

Nous accueillons cette année 5 familles, qui participent pour la première fois à une rencontre nationale et nous leur souhaitons la bienvenue parmi nous.

Le plus jeune enfant présent aujourd'hui a 4 mois, et la personne la plus âgée est Déborah, qui a 36 ans.

Nous avons connaissance de personnes plus âgées mais il faut faire le constat suivant : les parents d'adultes ne souhaitent pas continuer à rester en lien avec l'association et lorsque les adultes sont en institution seuls les professionnels des institutions nous contactent pour avoir des informations. Chaque année des adhésions ne se renouvellent pas.

Si l'on compare le nombre d'adhésions à l'AFSCDL avec celui des pays européens proches comme l'Angleterre et l'Italie, il est certain que nous ne rassemblons pas tous les parents d'enfants ayant ce syndrome.

Vous avez pu constater au cours de ces deux années que le rythme des bulletins n'est plus trimestriel, il sera désormais de trois par an.

Je voudrais rappeler que le bulletin est fait par moi-même aidée par Nathalie Courlier, qui se charge de le mettre en page, de l'imprimer et de l'agrafer.

Nous remercions vivement Nathalie pour sa précieuse collaboration et Robert pour sa présence bienveillante au cours des années d'existence de l'AFSCDL.

Merci à Andrée Benz pour le travail de collecte d'informations lors des conférences internationales et pour la traduction de ces informations.

Un grand merci à Sandrine et Christophe Boillon, qui ont pris le relais pour préparer la réunion des familles cette année.

Ils ont aussi pris de leur temps pour recevoir beaucoup de familles chez eux pendant des week-ends et organisé le pique nique de septembre 2007.

Nous sommes heureux de pouvoir compter sur l'implication de jeunes parents, elle est nécessaire pour que votre association continue à aller de l'avant, ce qui est notre vœu le plus cher.

Résumé des travaux effectués par les équipes du Dr Laurence Colleaux et du Pr Valérie Cormier-Daire

Nous nous intéressons depuis plusieurs années au syndrome de Cornelia de Lange (SCdL ; OMIM 122470). Le SCdL est caractérisé par un grand nombre de signes et symptômes cliniques, qui affectent plusieurs systèmes et organes, ainsi que la croissance somatique et les fonctions cognitives. Les signes les plus fréquents sont la dysmorphie faciale, le retard de croissance et le RM. S'y ajoutent des troubles du comportement, des malformations internes et externes, des troubles de l'alimentation et des signes dysmorphiques mineurs. La prévalence exacte du SCdL n'est pas connue. Différentes estimations la situent entre 1:10000 et 1:30000 naissances.

Dans l'immense majorité des cas, le SCdL survient de façon sporadique, c'est-à-dire sans antécédents familiaux. Cette prépondérance de cas sporadiques suggère la survenue d'une mutation hétérozygote de novo chez le patient index. Ceci est en accord avec les rares cas de SCdL familial où la transmission parent-enfant suggère une transmission autosomique dominante, et où la récurrence dans la fratrie, serait due à une mosaïque germinale chez un des parents.

Deux équipes, l'une anglaise, l'autre américaine, ont simultanément identifié, en 2004, un gène de fonction inconnue, *NIPBL* (*Nipped B-like*), muté chez de nombreux patients SCdL et codant pour une protéine appelée delangine.

En 2006, une équipe italienne a identifié un second gène impliqué dans le SCdL, le gène *SMC1A* (*structural maintenance of chromosomes 1A* ou *SMC1L1*) par l'étude d'une famille dans laquelle deux frères et leur cousin germain étaient atteints d'une forme très modérée de SCdL. *SMC1A* code pour une des quatre sous-unités de la cohésine (les autres sous-unités étant SMC3, SCC1 et SCC3) qui est chargée sur la chromatide par la delangine.

La cohorte de patients SCdL recrutés au laboratoire inclut à ce jour 86 probants. Cette série inclut trois formes familiales : deux transmissions parent-enfant et une récurrence dans la fratrie. Notre travail a porté sur l'étude moléculaire des gènes *NIPBL* et *SMC1L1* dans cette cohorte avec pour objectif, outre l'intérêt diagnostique, l'établissement de corrélations génotype/phénotype. De plus, une partie importante de nos travaux avait pour objectif d'identifier d'autres gènes dont les mutations puissent être responsables de SCdL.

RESULTATS OBTENUS

Bilan des mutations identifiées

Depuis 2004, l'activité de criblage des gènes *NIPBL* et *SMC1A* a permis d'identifier 41 (48%) mutations pathogènes : 38 mutations affectent le gène *NIPBL* et 3 mutations affectent *SMC1A*. Toutes les mutations ont été détectées à l'état hétérozygote. Dans tous les cas sporadiques pour lesquels nous disposions de l'ADN des deux parents, ces mutations sont survenues de novo.

Notre travail a ainsi été le premier à confirmer l'implication du gène *NIPBL* dans le SCdL. Deuxièmement, notre étude confirme la grande hétérogénéité allélique au locus *NIPBL*. Des mutations ont en effet été identifiées dans la plupart des 46 exons codants.

Concernant l'étude des corrélations génotype/phénotype, nos résultats confirment que des mutations tronquantes du gène *NIPBL* sont associées à un phénotype plus sévère que les mutations non tronquantes. De plus, l'étude comparative des phénotypes observés chez les patients porteurs de mutations du gène *SMC1A* versus *NIPBL* montre que les mutations *SMC1A* sont associées à un phénotype modéré, surtout en ce qui concerne le retard de croissance (intra-utérin et postnatal) et la fréquence de malformations associées. Ces données ont d'importantes implications pour le criblage mutationnel dans le cadre du SCdL puisqu'elles nous conduisent à proposer l'analyse en premier du gène *SMC1A* chez les patients dont les mensurations à la naissance sont normales.

Les mutations des gènes NIPBL et SMC1A ne rendent compte que de 50% des cas de SCdL, laissant penser que soit des mutations de ces gènes échappaient à la détection par séquençage soit que d'autres locus pouvaient être impliqués. Nous avons donc, tout au long de ce travail tenté d'identifier soit des mutations atypiques de l'un de ces gènes soit de nouveaux gènes responsables du syndrome.

Recherche de microremaniements intra-géniques par MLPA

Nous avons tout d'abord émis l'hypothèse que des délétions partielles ou totales du gène *NIPBL* puissent être la cause du SCdL dans certains cas et avons donc recherché de petites délétions intra-géniques, intéressant un ou plusieurs exons. Cette étude a été réalisée grâce à un kit de MLPA (P141/P142) développé par la société MRC-Holland et contenant des sondes spécifiques des 47 exons du gène *NIPBL* ainsi que des sondes contrôles situées en dehors de la région 5p13. Il permet l'identification semi-quantitative de délétions et de duplications d'un seul exon.

L'analyse d'une série de 15 patients sans mutation ponctuelle du gène *NIPBL* n'a cependant pas mis en évidence de délétion intra-génique. Nous concluons que des délétions partielles du gène *NIPBL* ne constituent pas une cause fréquente de SCdL.

Identification et caractérisation d'une mutation dans la partie 5'UTR de NIPBL

Nous avons ensuite émis l'hypothèse que des mutations de la région 5' non traduite (et non testée lors des précédentes analyses de séquence) du gène *NIPBL* pourraient être responsable de SCdL. L'alignement nucléotidique du 5'UTR du gène avec des séquences d'autres espèces montre en effet une conservation forte et comparable à celle des exons codants, suggérant que la partie 5'UTR a une fonction importante dans la régulation de l'expression du gène.

Ceci a conduit à la mise en évidence d'une mutation pathogène (c.-321_-320delCCinsA) chez une fille atteinte et chez son père qui présente une forme modérée du syndrome.

Analyse de gènes candidats

La dernière partie de notre travail a porté sur l'analyse de trois gènes, qui nous paraissaient de bons candidats pour être responsable de certains cas de SCdL.

Le premier est le gène *ESCO2*, responsable du syndrome de Roberts. Ce syndrome est une maladie rare transmise sur le mode autosomique récessif et caractérisée par des malformations majeures des extrémités prédominant aux membres supérieurs à type de phocomélie, un RCIU suivi d'un retard de croissance postnatal, une microcéphalie, un RM et des anomalies craniofaciales variables incluant des fentes labio-palatines et des ailes du nez hypoplasiques. Ce syndrome sévère est souvent létal à la naissance ou peu après. Ce phénotype clinique ressemble à celui du SCdL et a conduit à l'hypothèse que les deux maladies, en dépit de leur mode de transmission différent et du fait que les parents hétérozygotes de patients atteints de syndrome de Roberts sont cliniquement normaux, pourraient être alléliques.

Des mutations tronquantes bialléliques du gène *ESCO2* (establishment of cohesion 1 homolog 2 [*S. cerevisiae*]), qui code une protéine orthologue d'Eco1 de la levure, protéine impliquée dans la cohésion des chromatides sœurs, sont la cause du syndrome de Roberts. Nous avons donc testé si des mutations du gène *ESCO2* pourraient rendre compte de quelques cas de SCdL non expliqués.

Nous avons également analysé deux gènes situés dans l'intervalle d'une délétion du chromosome 4 identifiée chez une fille atteinte d'un syndrome *Cornelia de Lange-like*.

Le premier gène est ANAPC10 (anaphase promoting complex subunit 10 ; appelé également APC10) qui code une protéine du complexe APC (anaphase-promoting complex). Des anomalies génétiques de ce gène sont la cause du mutant oligosyndactylisme (Os) de la souris (Pravtcheva et al., 2001). Cette mutation, induite par irradiation, entraîne, chez l'animal homozygote, une létalité embryonnaire précoce suite à un arrêt mitotique, alors que les animaux hétérozygotes sont viables et présentent une syndactylie des 2^{ème} et 3^{ème} doigts des quatre extrémités et des fusions de métacarpiens/métatarsiens et carpiens/tarsiens avec oligodactylie. De plus, les souris hétérozygotes ont des reins de petite taille par réduction du nombre de néphrons. Sachant que les patients SCdL présentent des malformations des extrémités à type d'oligodactylie des membres supérieurs et syndactylie 2/3 aux pieds et que des anomalies rénales, y compris des hypoplasies rénales, sont observées dans le syndrome, le gène ANAPC10 semblait un bon gène candidat pour le SCdL.

Le second gène analysé est le gène *SMARCA5* (*SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 5* ; appelé aussi *ISWI* ou *SNF2H*). Ce gène code une protéine qui fait partie d'un complexe de remodelage de la chromatine qui permet à la cohésine d'accéder à l'ADN. La protéine SMARCA5 interagit directement avec hRAD21/SCC1 et charge cette sous-unité de la cohésine sur la chromatine.

Malheureusement, aucune mutation n'a été identifiée dans ces gènes.

CONCLUSION

Nos travaux ont fait avancer les connaissances concernant le syndrome de Cornelia de Lange sur plusieurs plans. Tout d'abord, nous avons confirmé les rôles, respectivement majeur et plus modeste, de mutations des gènes NIPBL et SMC1A dans la génétique du syndrome. Ce travail a permis, à ce jour, d'apporter une confirmation moléculaire du diagnostic de SCdL pour 41 familles, ce qui ouvre la voie au diagnostic prénatal dont le premier a déjà été effectué dans le Service de génétique pour un couple dont un enfant présente un SCdL avec mutation du gène NIPBL. De plus, notre description d'un phénotype modéré associé aux mutations du gène SMC1A a d'importantes implications pour le criblage mutationnel dans le cadre du SCdL.

Sur le plan moléculaire, nous avons montré, pour la première fois, qu'une mutation de la partie 5'UTR du gène NIPBL peut conduire à un SCdL. Ces résultats ont d'ores et déjà eu comme conséquence que cette région du gène est criblée pour des mutations par d'autres groupes. L'identification de cette mutation illustre l'importance d'une analyse complète d'un gène impliqué dans une maladie et souligne la place importante de mutations régulatrices dans la pathogénèse de maladies mendéliennes. Enfin, nous poursuivons nos travaux visant à identifier d'autres gènes responsables de SCdL.

Liste de nos publications

Borck G, Redon R, Sanlaville D, Rio M, Prieur M, Lyonnet S, Vekemans M, Carter NP, Munnich A, Colleaux L, Cormier-Daire V (2004) NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet.*; 41 : e128. 57.

Borck G, Zarhrate M, Cluzeau C, Bal E, Bonnefont JP, Munnich A, Cormier-Daire V, Colleaux L (2006) Father-to-daughter transmission of Cornelia de Lange syndrome caused by a mutation in the 5' untranslated region of the NIPBL Gene. *Hum Mutat.*, 27:731-5.

Borck G, Zarhrate M, Bonnefont JP, Munnich A, Cormier-Daire V, Colleaux L (2007) Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. *Hum Mutat.* 28:205-6.

Troubles du langage

Quels liens entre Cornelia De Lange et troubles spécifiques du langage ?

Daniel Amsallem, neuropédiatre au CHU de Besançon et responsable du Centre Régional des troubles du langage. 7 Juin 2008

Le syndrome de Cornelia De Lange (CdL) a été décrit par Brachman en 1916 puis par Cornelia de Lange en 1933. Aujourd'hui, des critères précis permettent de définir plusieurs degrés de sévérité, une forme classique, une forme modérée, des phénocopies. Les éléments essentiels sont :

- L'influence de l'âge
- La description de la microbrachycéphalie et des signes physiques du visage
- La description des malformations : anomalies des membres, du cœur (gravité), malformations du système nerveux central, fente palatine
- Les atteintes auditives, visuelles
- Les troubles des apprentissages (appétence sociale) et le retard mental
- Le retard de croissance pré et post natal
- Le reflux gastro-œsophagien et les troubles intestinaux
- Les anomalies endocriniennes (gonadotropes, prolactine, régulation osmotique).

L'EUROCAT (Registre Surveillance Européenne des Anomalies Congénitales) a assuré, entre 1980-2002, une **surveillance épidémiologique** de 8 558 346 naissances sur 23 ans et rapporte une prévalence du Cornelia de Lange de **1.6-2.2 / 100,000 dont 1.24 / 100,000 naissances pour la forme classique**. Il existe une **corrélation entre faible poids de naissance** (70 % des enfants CdL nés à terme pèsent $\leq 2,500$ g) **et une sévérité plus grande**. Les **malformations congénitales associées** se répartissent comme suit :

- atteintes membres = 73.1 %
- malformations congénitales cardiaques = 45.6 %
- malformations du système nerveux central = 40.2 % (certaines peuvent retentir sur le langage)
- fente palatine = 21.7 %.

En 2007, Kline AD de Baltimore rapporte **l'évolution naturelle avec l'âge** de 49 adolescents et adultes CdL âgés en moyenne de 17 ans. Les traits du visage se modifient avec l'âge (cheveux gris, anomalies cutanées). Le retard statural persiste et une obésité peut apparaître. Le reflux gastro œsophagien peut s'aggraver (ulcère de Barrett œsophagien = 10 %), mais d'autres atteintes gastro-intestinales sont à prendre en compte : volvulus, mérycisme, et constipation chronique. Une ostéoporose avec fractures occasionnelles, une asymétrie de croissance des membres inférieurs, des scolioses concernent 39 % des CdL. La plupart des filles ont des anomalies des règles. Une fente palatine *sous muqueuse*, donc souvent méconnue, existe chez 14 % des CdL; la sinusite chronique concerne 39 % des CdL avec parfois des polypes nasaux. La blépharite s'améliore avec l'âge mais cataracte et décollement de rétine sont à surveiller. (Kline AD Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007 15;145C(3):248-60).

Plusieurs gènes sont rapportés dans le CdL. L'analyse de mutation a concerné 53 % des 49 adolescents et adultes CdL et une mutation NIPBL ou SMC1A a été retrouvée une fois sur 2. Aucune corrélation génotype phénotype spécifique n'est mise en évidence, si ce n'est que les mutations faux sens NIPBL et SMC1A ont des tableaux moins sévères. En 2006, Yan montre une gravité plus sévère si une mutation est retrouvée et Bhuiyan retrouve 56 % de mutations de NIPBL. Selicorni (2007) indique une corrélation entre forme sévère et mutation tronquante, forme mineure et mutation faux sens, forme modérée et mutation du site d'épissage.

Le développement du langage oral est un processus naturel et actif, dépendant des capacités innées neurocognitives de l'enfant et de la rencontre avec son environnement humain. **Il est conditionné par l'intégrité** de l'appareil auditif, des organes phonatoires, des structures cérébrales nécessaires pour les commandes motrices, les compétences relationnelles, cognitives, instrumentales, **sous l'influence majeure de l'affectivité et de la stimulation du bain de langage.**

L'apprentissage du langage écrit n'est pas naturel, il est le résultat d'actions pédagogiques. Vers 6 ans, l'enfant pré-lecteur est prêt pour cet apprentissage. Les actions pédagogiques de cet apprentissage consistent à mobiliser des habiletés partiellement développées chez l'enfant pré-lecteur. L'évolution du langage écrit est rapide. En une à deux années d'apprentissage, l'enfant devient un « lecteur autonome ».

Les troubles du langage ont des origines diverses, et il est essentiel de distinguer troubles isolés et troubles associés ou secondaires.

1. Les troubles isolés :

- Troubles fonctionnels : retard simple de parole et de langage ou retard d'acquisition de la lecture
- Troubles structurels et spécifiques : dysphasie, dyslexie, dysorthographe

Les troubles isolés du développement du langage oral recouvrent des situations de gravité différentes :

- Bégaiement : perturbation du rythme de la parole. C'est un trouble de la relation verbale en situation de communication = toujours lié à la présence d'un interlocuteur
- Trouble d'articulation : impossibilité à prononcer correctement un son de façon systématique
- Retard de parole : difficulté à organiser les sons dans les mots se traduisant par des inversions, omissions, confusions des sons ou de syllabes
- Retard simple de langage : incapacité à organiser les mots dans la phrase, compréhension peu ou pas touchée
- Dysphasie : trouble significatif, durable et sévère du développement du langage oral touchant à la fois l'expression et la compréhension

2. Les troubles associés ou secondaires à une déficience intellectuelle, une surdité, une paralysie des organes phonatoires, une atteinte cérébrale, des troubles de la communication (dont l'autisme), des carences psycho-affectives, des troubles du comportement.

Les troubles du langage oral du CdL relèvent de troubles associés ou secondaires.

Nous allons analyser la **classification des troubles secondaires** pour dégager les éléments importants pour le diagnostic et la prise en charge des enfants présentant la maladie de CdL.

Goodban MT de l'Illinois **évalue parole et langage** chez 116 patients CdLS, âgés de 2 mois à 29 ans) **et recherche des indices pronostiques.**

- 4 % ont un langage (presque) normal
- 53 % des enfants > 4 ans associent 2 mots ou plus en phrases
- 33% ont 0-2 mots

Les facteurs pronostiques sont le retard de croissance intra-utérin, une atteinte auditive, des membres supérieurs, des relations sociales faibles ou un retard de la tenue assise (25 mois) ou de la marche (35 mois).

Reprenons une à une les étiologies des troubles secondaires du langage.

1. Atteinte sensorielle.

Dans le CdL, **les atteintes sensorielles auditives** sont périphériques ou centrales, parfois associées. Elles peuvent être évolutives et de degré variable (Marchisio et al, 2008) :

- Otite moyenne sérumuqueuse : 94% chez 50 enfants CdLS de 1-18 ans
- Atteinte neurosensorielle : 20%
- Perte auditive (80%) avec impact négatif sur les apprentissages

Le scanner temporal peut montrer une sténose canal auditif externe, des opacités de la caisse moyenne tympanomastoïdienne, des anomalies des osselets, de la cochlée, du vestibule. La prévalence est plus élevée dans la forme classique que dans la forme modérée ([Kim J](#) et al Am J Neuroradiol. 2008 Mar ; 29(3):569-73).

Les atteintes visuelles ne retentissent pas de façon majeure sur le langage oral mais sont nombreuses : ptôsis, nystagmus, myopie forte, décollement de rétine, cataracte, blépharite, fistule tractus naso lacrymal.

2. Les signes précoces d'autisme associent des troubles sévères de la communication précoce, une absence d'ajustement postural, des réponses sensorielles anormales, un langage absent ou réduit. **Les troubles envahissants du développement** donnent un tableau hétérogène moins sévère. Collis étudie, en 2007, **les expressions faciales des affects chez l'enfant jeune avec CdLS** et Sarimski **le comportement attentionnel de l'enfant comme indicateurs pronostiques pour le CdLS**. **Kline confirme des anomalies du comportement et/ou des diagnostics psychiatriques** : autoagressivité, anxiété, déficit d'attention, traits autistiques, dépression, troubles obsessionnels compulsifs qui souvent s'aggravent avec l'âge. C'est dire **l'intérêt de la guidance précoce par un SESSAD**.

3. Une paralysie cérébrale ou infirmité motrice cérébrale est à rechercher par l'examen clinique neurologique mais n'est pas retrouvée dans le CdL.

4. Le retard mental (RM) est défini grâce aux tests psychométriques standardisés permettant le calcul du QI et grâce aux tests d'adaptabilité. **Rappelons que le** signe d'appel pour le retard mental sévère (QI < 50) est l'hypotonie du nourrisson et pour retard mental léger (QI compris entre 50 et 70) est le retard ou trouble de langage. C'est, dans la population générale, la cause la plus fréquente de retard de langage.

Pour le CdL, la répartition est la suivante :

- QI normal faible : 10 %
- QI = 50-69 : RM léger = 8 %
- QI = 35-49 : RM modéré = 18 %
- QI = 20-34 : RM grave = 20 %
- QI < 20 : RM profond = 43 %

5. Certaines épilepsies sont en cause, surtout si elles sont non idiopathiques et si de nombreuses anomalies sont retrouvées pendant le sommeil (syndrome de Landau-Kleffner et des Pointes Ondes Continues du Sommeil). Par exemple, Musio A rapporte en 2006 les observations de 4 garçons avec un CdL de transmission liée à l'X, des mutations dans le gène SMC1L1, des convulsions fébriles, une épilepsie sévère, des électroencéphalogrammes anormaux, et en radiologie, une dilatation des ventricules cérébraux et une méga grande citerne.

Quels liens entre Cornelia De Lange et troubles spécifiques du langage oral ?

A priori aucun.

Les troubles spécifiques du langage oral recouvrent les retards simples et surtout les dysphasies. **Les dysphasies sont des troubles graves, isolés, durables (structuraux) et déviants du développement du langage oral, responsables d'échecs scolaires chez des enfants d'intelligence normale. Les premiers signes d'appel** sont l'absence ou l'arrêt du babil puis l'évolution troublée du langage et les troubles du comportement liés aux difficultés de l'enfant. Le diagnostic n'est souvent affirmé qu'après 5-6 ans.

La définition des dyslexies est déclinée sur le même mode que celle des dysphasies. La dyslexie est un trouble spécifique (isolé), structurel (durable) d'accès au langage écrit intervenant dans l'apprentissage de la lecture et la production / compréhension de l'écrit chez des enfants normalement intelligents, normalement scolarisés, indemnes de troubles sensoriels, indemnes de troubles psychologiques expliquant ces difficultés d'accès au langage écrit.

Les centres du langage ont été créés pour les enfants présentant des troubles spécifiques mais en réalité sont amenés à rectifier les diagnostics erronés pour ceux qui présentent en fait des troubles secondaires. Les enfants présentant des troubles secondaires sont bien plus nombreux et relèvent de prises en charge à adapter à l'origine ou aux origines de leurs difficultés de langage.

Il était injuste de les récuser sans proposer des solutions alternatives. Ils bénéficient des mêmes compétences professionnelles **dans le cadre du groupe handicap** (handicap moteur et/ou associé), même si les moyens humains sont notoirement insuffisants par rapport au nombre d'enfants concernés par ces troubles secondaires.

Le centre de compétence Bourgogne/ Franche-Comté pour les enfants avec des maladies congénitales du cervelet et/ou un retard mental vient d'être accrédité mais sans moyen propre pour le faire fonctionner.

Beaucoup reste donc à faire pour obtenir des structures adéquates.

Comprendre les troubles secondaires du langage pour mieux les prendre en charge.

Une approche intéressante est de remonter aux sources, de **retracer les étapes biologiques du développement du cerveau** du petit d'homme. Les données génétiques sont essentielles pour les étapes de mise en place de son cerveau au cours de son embryogénèse mais aussi en post-natal. La minutie et le calendrier de la formation cérébrale ne peuvent pas ne pas nous émouvoir et nous rappelle le talent des horlogers, tradition si chère à la mémoire des Franc-Comtois.

Si le plan d'organisation cérébrale, établi à partir des **données génétiques**, est une merveille, il n'en demeure pas moins soumis aux **interactions étroites et permanentes avec l'environnement**. **Le cerveau devient outil performant en se modelant sous l'effet des émotions, du plaisir d'apprendre, des prises en charge et de l'éducation patiente et quotidienne.**

C'était l'objet de la fin de la présentation. Elle fut très médicale et « technique » mais elle était essentielle pour montrer toute l'importance du rôle quotidien des parents et des professionnels **dans une inscription concrète dans la matière cellulaire du cerveau de leur enfant**. Amour, émotions et techniques se conjuguent dans la merveilleuse alchimie du développement, pour aider l'enfant à acquérir à l'âge adulte un certain degré d'autonomie.

Témoignages

Lizenn

Tout d'abord mille pardon pour notre silence depuis ce week-end dans le Jura. Nous avons tous les 2 été absorbés par notre travail respectif, et en avons oublié l'essentiel : vous remercier pour l'organisation de ces 2 jours et l'accueil que vous nous avez réservé.

Nous avons été agréablement surpris par la simplicité des familles qui étaient présentes, toutes recentrées vers de vraies valeurs. Et touchés par la chaleur et les sentiments que nous avons pu recevoir.

D'ailleurs, nous avons mis du temps à redescendre de notre bulle tellement cela nous a paru intense...

Nous avons bien entendu eu quelques passages à vide, surtout le samedi. Mais les conseils sur le langage, l'alimentation, les recherches... que nous avons pu recevoir, les échanges que nous avons pu avoir avec beaucoup de familles nous ont vraiment permis de ressortir plus forts au final. Nos parents sont également ravis d'avoir pu nous accompagner et nous épauler. Ils ont appris et compris beaucoup de choses sur la maladie...

Des nouveautés se sont mises en place pour Lizenn à notre retour : nous avons pu obtenir une seconde séance de psychomotricité par semaine à la rentrée, et elle fait en ce moment un bilan en orthophonie. Et bien sûr, chaque jour, elle progresse, chaque jour elle est capable de quelque chose de nouveau !

Nous avons gardé contact avec quelques familles : la maman de Yaëlle, que nous verrons sans doute en août, et les parents de Yann Le Golvan, que nous avons rencontrés, par hasard, au cours d'une promenade en forêt ce week-end en Bretagne !

Nous aurions aimé avoir, si c'est possible, l'adresse Internet des parents de Stella, avec qui nous avons beaucoup échangé mais nous n'avons pas eu le temps de prendre leurs coordonnées !

Encore merci pour tout.

Aurélié et Erwan Begasse, parents de Lizenn.

Les parents de Yann

/... sachez que nous ne sommes pas insensibles aux efforts et au super boulot que vous avez fournis pour tous, nous recevoir dans cette belle région, le cadre était vraiment charmant et se prêtait parfaitement à ce genre de manifestations, et il fallait pouvoir trouver la structure adéquate, bravo!

Cela donne des idées pour passer des vacances! Et on serait bien restés une semaine chez vous! Mais on reviendra c'est sûr, alors merci du fond du cœur.

Merci aussi pour avoir soulagé notre chère présidente de cette lourde tâche, j'ai remarqué qu'elle avait meilleure forme ! Et vous y êtes certainement pour quelque chose! Grâce à votre action.

Famille Le Golvan Rémi, Marie-Laure et Yann.

Chers Amis,

Merci pour cette réunion, qui a été un succès sur tous les plans et bravo pour la façon dont vous avez organisé ces deux journées. J'espère que les participants y auront trouvé ce qu'ils en attendaient. Pour ma part, ce fut un excellent week-end, tant sur le plan « scientifique » qu'amical et convivial.

A bientôt, bien amicalement

Docteur Dominique Loubier

Témoignages

Bénédicte et Véronique, bénévoles

La boisson dont on ne se lasse pas c'est l'eau, le fruit dont on ne se fatigue pas, c'est l'enfant (proverbe indien).

Ce samedi matin il faisait frisquet à Levier. Mais aussitôt entré dans le centre de vacances, avec un groupe de nouveaux amis, il faisait chaud au cœur. Grands-parents, parents, frères et sœurs, amis, notre grande famille est prête à partager.

L'après-midi, promenade en calèche. Les accompagnés s'émerveillent, les accompagnants font le plein d'émotion. Plus tard, c'est récréation autour de dessins, quelques artistes s'enthousiasment, d'autres plus fatigués s'impatientent. Mais cette journée n'est pas encore terminée...

Bénédicte.

Impressions sur la journée à Levier :

Pouvoir s'occuper une journée des enfants présents à Levier était une expérience très enrichissante et émouvante. Les voir vivre avec leurs proches permet de relativiser sur ce qui nous arrive dans la vie, et donne un autre regard sur le monde.

C'était une expérience intense émotionnellement de voir tous ces enfants quand on ne connaît pas leur maladie, mais il a fallu tenir le coup, car si les bénévoles craquent au bout d'un week-end, comment font les parents et les frères et sœurs au quotidien ?

Véronique.

Les grands-parents de Gwendoline

Un petit message assez tardif pour vous remercier de votre dévouement pour l'association Cornelia de Lange.

Nous avons passé un week-end très sympa .Nous sommes toujours émus de voir le plaisir des enfants, qui se retrouvent.

Bravo pour l'organisation nous avons bien apprécié, dommage pour le temps mais il n'a en rien altéré notre plaisir.

Encore merci !! A +

Gérard Gavillet

.....

Je m'appelle Karine, et je suis la tata de Théo.

Le week-end à Levier, fut pour moi, un moment très fort. Cela m'a beaucoup apporté de participer en tant que bénévole à cette réunion. Je garderai en mémoire et au fond de mon cœur le regard si attachant de tous ces enfants lors du spectacle. Je vous embrasse tous très fort, enfants et parents, et je peux vous dire que si c'était à refaire, je serais là sans hésitation. Cet échange fut très important et très enrichissant.

.....

Témoignages

Des nouvelles de Quentin de l'Ile de la Réunion

Plaine des Cafres le 4 juillet 2008

Quentin a 5 ans déjà et je suis ravie d'avoir votre bulletin qui m'a permis de mieux comprendre Quentin après plusieurs crises que je ne comprenais pas : cris, se griffe les mains, se jette par terre.

J'ai paniqué et craqué bien des fois. Il est dans l'acquisition du langage, dit quelques mots et depuis 9 mois on a commencé la langue des signes. On met des images au signe. Il passe en grande section. Il n'est qu'au début du coloriage. Il sera la matinée à la rentrée à l'école et au SESSAD.

Il n'est pas encore propre. Il mange normalement et signe ce qu'il veut manger, parfois on le stimule sans le forcer. On prépare le camping pour les vacances du 6 juillet au 2 août avec son frère Manu, 12 ans, sa sœur 17 ans ½, à l'étang salé. Pour Quentin, c'est le moment de détente.

Question santé Quentin va mieux et il passe à 1 mg d'hormone de croissance. Il a arrêté de vomir sauf quand il est malade. Il est moins souvent malade. Bonne nouvelle, il est dans la courbe normale des enfants : 98 cm, 18 kg, PC 49 à 5 ans. On est en projet de venir à Lourdes, l'année prochaine.

En attente de vos nouvelles, je vous dis à bientôt.

Madame Payet

Nathalie à votre service...

article en cours de réalisation.....qui sera soumis à votre approbation.

CONFERENCE MONDIALE SCdL – 2007

NIAGARA FALLS – CANADA – SUITE & FIN

Chers parents et amis – Voici la suite et la fin des présentations faites aux familles lors de la troisième journée de conférence à Niagara Falls, Canada. Pour cette dernière partie de la conférence, nous donnerons une plus grande place aux sujets peu ou pas encore décrits et laisserons de côté ceux déjà lus sous d'autres formes. Nous aurons, bien sûr, droit à une bonne dose de statistiques. Je vais, encore une fois, essayer de rendre la traduction digeste et je vous souhaite bonne lecture !!

Samedi matin 28 juillet

Jeunes adultes et qualité de la vie

Le docteur Angelo Selicorni, médecin en génétique et président de l'association SCdL en Italie, nous donne un exposé très intéressant fait de statistiques concernant la vie de jeunes adultes.

Le questionnaire se fait sur une population de 71 personnes dont 45 d'entre elles seront retenues ; 23 hommes et 22 femmes dont l'âge varie entre 11 et 39 ans. La moyenne d'âge se situera donc à 23 ans et 5 mois.

Données cliniques

Age moyen au moment du diagnostic (AMD) : 3 ans et 11 mois

Différents groupes d'âge :

- Age actuel 13-30 ans : AMD 15 mois et demi
- Age actuel 21-29 ans : AMD 5 ans et 5 mois
- Age actuel 30-39 ans : AMD 6 ans et 9 mois

Principales malformations :

- Le cœur 7/45 soit 15.5 %
- Les reins 4/45 soit 8.9 %
- Les membres 17/45 soit 37.8 %
- Le palais 13/45 soit 28.9 %
- Le système gastrique 11/45 soit 24.4 %
- Les organes génitaux 7/45 soit 15.6 %

Complications médicales :

- La vue 19/45 soit 42.2 %
- Le reflux gastrique 15/45 soit 33.3 %
- La dentition 33/45 soit 73.3 %
- L'orthopédie 25/45 soit 55.5 %

Remarques générales

Les données dont nous parlons doivent être vues comme le minimum de ce qu'une femme ou un homme SCdL peut faire étant donné qu'avoir un enfant SCdL il y a trente ans était complètement différent de maintenant. Les parents de ces jeunes adultes doivent être considérés comme des héros.

Développement psychomoteur et mental

Participation motrice :

- Absente 14/45 soit 31.1 %
- Peu sévère 16/45 soit 35.5 %
- Moyen 12/45 soit 26.7 %
- Sévère 3/45 soit 6.7 %

Retard mental :

- Peu sévère 4/45 soit 8.9 %
- Moyen 17/45 soit 37.8 %
- Sévère 24/45 soit 53.3 %

Développement du langage

Langage verbal :

- Absent 16/45 soit 35.6 %
- Présent 29/45 soit 64.4 %
- < à 10 mots : 8/45 soit 17.8 %
- 10 à 30 mots : 2/45 soit 4.4 %
- > 30 mots : 15/45 soit 33.3 %
- Langage satisfaisant : 4/45 soit 8.9 %

Compréhension verbale :

- Absente 5/45 soit 11.1 %
- Comprend des ordres simples 36/45 soit 80.0 %
- Bonne compréhension 4/45 soit 8.9 %

Capacités générales

Hygiène personnelle :

- Pas capable 22/45 soit 49.0 %
- Apprentissage 3/45 soit 6.7 %
- Capable mais pas constant 15/45 soit 33.3 %

Utilisation des toilettes :

- Pas capable 15/45 soit 33.3 %
- Apprentissage 4/45 soit 8.9 %
- Capable mais pas constant 14/45 soit 31.1 %
- Capable 12/45 soit 26.7 %

Capable de s'habiller seul :

- Pas capable 19/45 soit 42.2 %
- Apprentissage 2/45 soit 4.5 %
- Capable mais pas constant 14/45 soit 31.1 %
- Capable 10/45 soit 22.2 %

Connaissance de son nom :

- NON 20/45 soit 44.5 %
- OUI 25/45 soit 55.5 %

Mange sans assistance :

- Pas capable 8/45 soit 17.0 %
- Apprentissage 3/45 soit 6.7 %
- Capable mais pas constant 6/45 soit 13.3 %
- Capable 28/45 soit 62.3 %

Connaissance de son âge :

- NON 31/45 soit 68.9 %
- OUI 14/45 soit 31.1 %

Connaissance du nom de sa ville :

- NON 25/45 soit 55.5 %
- OUI 20/45 soit 44.5 %

Sait lire l'heure :

- NON 38/45 soit 84.4 %
- OUI 7/45 soit 15.6 %

Capable d'utiliser l'argent :

- NON 42/45 soit 93,3 %
- OUI 3/45 soit 6.7 %

Capable de communiquer ses besoins :

- NON 19/45 soit 42.2 %
- OUI 26/45 soit 57.8 %

Capable de se déplacer chez lui sans aide :

- NON 5/45 soit 11.1 %
- OUI 40/45 soit 88.9 %

Capable d'aller en ville :

- NON 34/45 soit 75.6 %
- OUI 11/45 soit 24.4 %

Où passent-ils leur journée ?

- Dans les Institutions : 4/45 soit 8.9 %
 - 1 d'entre eux passe ses week-ends à la maison
 - 3 d'entre eux ne vont jamais à la maison le week-end
- A l'école le matin ou l'après-midi : 13/45 soit 28.9 %
 - 11 sur 13 passent le restant de la journée à la maison
 - 2 sur 13 participent à des activités journalières
- Ne vont pas en institutions : 28/45 soit 62.2 %
 - 8/28 passent toute la journée à la maison
 - 20/28 vont partiellement à un centre de jour

Activités pendant le temps libre

- Ecoute de la musique : 37/45
- Fait de la danse : 16/45
- Fait de la peinture : 15/45
- Fait de la bicyclette : 15/45
 - 8/15 sans les petites roues
 - 3/15 aussi dans le trafic
- Ordinateur : 14/45
- Regarde la TV : 14/45
- Fait du sport : 10/45

Avec qui passent-ils leur temps libre ?

- Toujours avec les parents : 22/45 soit 48.9 %
- Sans les parents : 23/45 soit 51.1 %
 - Avec les éducateurs : 16/45
 - Autres membres de la famille : 3/45
 - Avec les amis : 4/45

Amitiés individuelles :

- NON 26/45 soit 57.8 %
- OUI 19/45 soit 42.2 %
- Participation à des groupes ou des associations 3/45
- Participation à des camps d'été spéciaux 22/45 soit 48.9 %
 - 13/22 avec le projet de vacances de l'association SCdL d'Italie

Camps spécial d'été

La personne SCdL part pour 10 jours dans une maison ou un hôtel avec des éducateurs et des volontaires.

- BUT : Pousser les personnes SCdL à atteindre le plus haut niveau d'autonomie possible
- BUT COLATERAL : donner du temps aux parents et aux autres frères et sœurs pour eux-mêmes

***La convivialité, et la communication
lors de l'Assemblée Générale à Levier***

Complications médicales et comment définir le degré de sévérité dans le SCdL

Voici un autre exposé du Docteur Angelo Selicorni. Il commence par une vérité entre toutes.

La règle d'Or numéro Un : Un enfant SCdL est avant tout un enfant !

Les caractéristiques du syndrome :

- Les découvertes cliniques importantes : la croissance, les traits du visage, les malformations importantes y compris différents organes ou membres
- Les défauts génétiques communs dont dépend le risque de récurrence
- L'histoire des antécédents dont dépendent le pronostic, par exemple les complications médicales

Les complications médicales

Nous parlons de problèmes médicaux qui avec le SCdL vont en augmentant. Cela ne veut pas dire que chaque enfant aura tous ces problèmes. Et quel en est le but principal ? Nous savons qu'il n'est pas possible de guérir un enfant du syndrome mais il est possible d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Situations critiques :

- La collaboration insuffisante de l'enfant dans les symptômes en question pendant l'évaluation médicale.
- Les symptômes fréquents atypiques /comportementaux.
- Problèmes urgents : la famille se déplace vers le premier centre médical (médecins avec peu ou pas d'expérience du SCdL).

Les complications gastro-intestinales :

- Un mauvais fonctionnement intestinal qui conduit à un valvulus et à des troubles occlusifs. Il est certain que le niveau d'expression faible du sujet et sa haute tolérance à la douleur entraînera un diagnostic tardif avec de gros risques.

Conseils pratiques :

- Il faut être au courant de ces risques et les communiquer au médecin pour qui le SCdL est inconnu.
- Procéder, une fois, à une investigation radiologique gastro-intestinale pour exclure l'hypothèse du mauvais fonctionnement de l'intestin.

Problèmes pédiatriques apparemment courants :

- Otite, sinusite, caries dentaires, problème de hanche

Reflux gastriques et le SCdL :

- Fréquence élevée des symptômes atypiques qui se manifestent par une agitation nocturne, une hyperactivité et un comportement agressif.
- Avec un traitement approprié, les régurgitations et les vomissements diminuent. L'enfant accepte mieux la nourriture. Les infections respiratoires et la toux s'améliorent.
- Toutefois, une approche chirurgicale est nécessaire. Environ 10% sont atteints de la maladie de Barret entre 19 et 39 ans.

Problèmes d'alimentation :

- Les problèmes d'alimentation sont fréquents. Quelquefois, l'enfant a besoin d'une forme spéciale d'alimentation, toutefois, TRANSITOIRE !!
- Du fait de la difficulté d'alimenter l'enfant il en résulte un manque de calories, des vomissements, une croissance lente et particulière.

La règle d'Or numéro Deux : Chaque enfant doit être comparé avec sa normalité réelle.

Un déficit hormonal est extrêmement rare chez un SCdL.

Développer la Parole et le Langage de la personne SCdL

Par Marjorie Goodban

Le but de cette présentation :

- Revoir le développement de la communication chez le SCdL : Les différences dans la communication, les différences physiques de la structure orale,
- Offrir des stratégies pour stimuler les compétences de la parole et du langage

Historique :

- Marjorie a commencé à travailler avec le premier enfant SCdL en 1982
- Depuis, Marjorie n'a de cesse de rassembler son expérience concernant la communication :
 - Environ 500 personnes avec SCdL ont été évaluées
 - Une base de données de 116 patients en 1993
 - Deux enfants suivent une thérapie avec Marjorie
 - Marjorie occupe une place de professeur à l'Elmhurst Collège & d'instructeur clinique
 - Une base de données de 52 patients en 2006

Développement normal de la communication :

- Gazouillements vers deux mois
- Balbutiements à 5 mois
- Premiers mots à 12 mois
- 10-12 mots du vocabulaire à 18 mois
- Fredonne une mélodie dans son jargon à 12-18 mois
- Fait des phrases de cinq à six mots à 5 ans
- 200 mots de vocabulaire à deux ans ; 800 à trois ans ; 2.500 mots à six ans
- 90 %-100 % intelligible à trois-quatre ans

Premiers développements de la communication chez le SCdL :

- Typiquement, les parents signalent l'absence de gazouillis et de balbutiements. Parfois, l'enfant va produire ces petits bruits, mais seulement pendant un à deux jours
- Le répertoire des consonnes est très limité pendant le balbutiement ; peut-être seulement le «m,d» au lieu de « m,b,p,d,t,n,g,k » normalement

Une base de données de 166 enfants :

- 53 % de enfants de 4 ans ou plus âgés associent deux mots ou plus dans des phrases
- 33 % des enfants n'utilisent aucun mot, ou 1-2 mots «question»
- 3-4 % manifestent un développement de la parole et du langage normal à normalement faible.

Les développements du langage sont asynchrones :

- Chez le SCdL, on remarque un développement du langage irrégulier
- La capacité d'expression du langage a l'air d'être loin au-dessous des capacités cognitives.
- La capacité réceptive du langage semble être proportionnée avec l'âge cognitif
- On trouve des similitudes dans le syndrome de Down et le syndrome de l'X Fragile.

Les mots ne sont pas le langage :

- Le fait de pouvoir utiliser des mots ne garantit pas que l'enfant SCdL puisse utiliser des structures grammaticales
- Les enfants SCdL qui ont acquis un minimum de 30-50 mots sont, en général, capables de construire de simples phrases courtes
- Les capacités grammaticales complètes ne se développent pas d'habitude, de même que la capacité de transformer des mots dans la forme interrogative

La structure motrice orale :

- Retro-micrognathie
 - La mâchoire inférieure est petite réduisant la taille de la cavité buccale et aboutissant à un discours doux et assourdi
 - La langue est placée plus loin derrière dans la bouche
- Le fait que la mâchoire inférieure soit en retrait, la langue a plus de difficultés pour faire les mouvements nécessaires pour parler
- Cela peut aussi créer un mauvais alignement des dents affectant la prononciation

Capacités motrices orale :

- Une apraxie du langage est courante dans l'enfance
 - Difficultés pour imiter ou produire des mouvements volontaires de la bouche, s'il n'y a pas de paralysie ou de faiblesse.
 - L'enfant peut exécuter des mouvements végétatifs comme manger, retirer de la nourriture de sa lèvre supérieure ou sourire
 - Grande difficulté avec les mouvements volontaires, comme d'imiter les mouvements de la lèvre supérieure ou de la mâchoire, et les sons
 - Mouvements de la bouche à tâtons, regard interrogateur

Les erreurs typiques de sons dans la parole :

- La plupart des consonnes sont déformées ou pas prononcées, ou bien d'autres sons les substituent.
Résultat : « _a_/cat »
- Le son de départ, tel que « t » est souvent substitué par un son arrière tel que « k ».
Résultat : « tat/cat »
- Les consonnes finales ne sont souvent pas prononcées
- Il faut travailler sur le langage avant la parole

Intelligibilité de la parole en général

- La combinaison de consonnes non prononcées ou déformées avec la voix douce et assourdie aboutit à une intelligibilité de la parole en général
- Les enfants ayant un bon degré de fonctionnement sont intelligibles, dans le contexte, à 75 % vers 6-7 ans
- Par contraste, un enfant normal est à 90-100 % intelligible, dans le contexte, à 3-4 ans

Facteurs reliés aux erreurs d'articulation :

- Une apraxie – incapacité à exécuter des actions coordonnées – du langage chez l'enfant
- Un délai général dans le développement
- Perte d'audition
- Retro-micrognathie

Une qualité de la voix inhabituelle :

- La plupart des enfants SCdL affichent une qualité de voix inhabituelle
- Le ton est guttural et bas
- La voix douce ; difficulté pour parler fort

Qualité vocale – 2 :

- Il ne semble pas qu'il y ait un lien entre la qualité de la voix et le développement des possibilités d'expression du langage
- Le reflux gastrique et la perte d'audition peuvent contribuer à certaines différences de la qualité vocale

Hyper nasalité & Palais Fendu:

Hyper nasalité : résonance excessive ou vibration des sons dans la cavité nasale, d'habitude associée à un palais fendu ou fissure sous muqueuse

- Le palais fendu est courant chez le SCdL
 - La voix semblera encore plus assourdie
 - On peut entendre le passage nasal de l'air, spécialement dans la prononciation des consonnes « s,d,p »

Découvertes inhabituelles :

- Articulations/énonciations inattendues: Des observations cliniques et les dires des parents indiquent que quelques enfants prononcent clairement un mot ou une expression de temps en temps et ensuite ne l'utilisent plus jamais
- Ces mots sont souvent d'un niveau bien au-dessus du niveau courant de performance
- Ce comportement est aussi observé chez les adultes avec apraxie et chez les enfants autistes.

L'audition :

- Beaucoup d'enfants SCdL ont des pertes du conduit auditif, par exemple, des otites de l'oreille moyenne, qui se guérissent souvent bien avec un traitement et du temps
- Certains enfants ont une perte d'audition due à un problème du nerf auditif. Ce qui accroît la difficulté du langage

Résultats inhabituels de tests de l'ouïe :

- Fréquemment, les parents mentionnent que leur enfant était diagnostiqué sourd à la naissance, puis modérément malentendant à 12 mois, et avec une ouïe normale à 18-24 mois
- Ces résultats sont très inhabituels dans la population normale : des personnes ne vont pas de sourds à bien entendants en deux ans
- Les raisons de ces découvertes inhabituelles doivent être investiguées

Neuropathie auditive :

- Est-ce qu'une Neuropathie Auditive (NA) ou un Disfonctionnement Auditif (DA) pourrait être la cause d'un résultat inhabituel de test de l'ouïe ?
- Si oui, il faut savoir que normalement des gens avec NA/DA mentionnent que, bien qu'ils puissent entendre, ils ne comprennent pas toujours, surtout s'il y a des bruits de fond
- Des investigations sont nécessaires

Les parents ont besoin d'être informés :

- Les parents ont besoin d'être au courant de résultats inhabituels de tests de l'ouïe
- Des parents m'ont dit, que quand ils ont appris que leur enfant était sourd, ils n'ont plus parlé à l'enfant pendant les repas, le bain, et autres activités
- Il en résulte une perte de la stimulation du langage

Expressions du visage & comportement non verbal :

- Les visages ont tendance à ne pas avoir la gamme d'expressions d'enfant avec un développement normal
- Les gestes et les comportements non verbaux semblent être limités et probablement proportionnés aux capacités d'expression du langage

Utilisation appropriée du langage en société :

- La plupart des enfants parlent très peu, même s'ils ont un vocabulaire très développé
- Quelques enfants montrent des difficultés dans leurs relations avec les autres enfants
- Peu d'entre eux affichent un mutisme sélectif

Troubles dans la relation sociale :

- 25 % des personnes SCdL affichent des comportements similaires aux désordres du spectre de l'autisme (ASD) :
 - Déficience dans des interactions sociales : regard fixe, expression du visage, position du corps, des gestes, le manque de recherche pour partager attention et intérêts avec les autres, échec dans la relation avec autrui, s'éloigne des autres
 - Déficience dans le comportement verbal et non verbal
 - Insistance pour la similitude

Pronostic des facteurs associés aux personnes SCdL ne parlant pas :

- Déficience auditive modérée à sévère, souvent neurosensorielle
- Malformations des membres supérieurs
- Retard moteur important
 - Position assise plus tard qu'à 25 mois
 - Marche plus tard qu'à trois ans
- La relation sociale est perturbée
- Poids à la naissance inférieur à 2,5 kg

Groupe I : « Les bavards » :

- 3-4 % parlent selon la base de données de 1993
- Etapes du développement normales or presque normales
- La communication se fait normalement ou presque
- En général, commence à parler de lui-même
- Il y a des exceptions dans tous les groupes

Groupe II : « les bavards en retard » :

- 35-40% selon la base de données de 1993 ; position assise vers 18 mois, marche vers 30 mois, bonne audition ou peu de déperdition
- Premiers mots entre 12-48 mois pour certains, mais pas avant 4-8 ans pour d'autres
- De courtes phrases entre 36 mois et 12 ans
- Problèmes avec la grammaire et la prononciation, mais assez bon pour imiter les mots
- Courtes phases d'attention

Groupes III : « Les bavards limités » :

- 20-25 % selon la base de données de 1993
- Les compétences motrices se développent plus tard que dans le Groupe II, les compétences pour s'intégrer socialement ne sont pas aussi bonnes, le langage démarre plus tard.
- Premiers mots à 7-10 ans ; d'autres mots à 11-12 ans

Groupe IV : « ne parle pas » :

- 25-30 % selon la base de données de 1993
 - Ils sont atteints de malformation des membres supérieurs et/ou d'une déperdition auditive modérée à sévère et/ou des comportements similaires à ceux trouvés chez les autistes et/ou ne marchera pas avant 4-5 ans
 - Ne développe pas habituellement de communication verbale

Traitement pour le groupe «I » :

- Se concentrer sur l'orthophonie en mettant l'accent sur les sons, la grammaire, la force du ton, le langage social
- L'enfant est souvent dans une classe normale avec la ressource d'une aide

Traitement du groupe II :

- La procédure d'une thérapie typique inclue :
 - Imiter la voie, la parole, les mots, les phrases
 - Stimulation du langage et de la parole
 - Des gestes et le langage des signes facilitent l'apprentissage
 - Se parler, parler en parallèle, thérapeutes et éducateurs attendent- en attente d'une réaction
 - Insister et répéter pour augmenter les paroles

Thérapie pour une apraxie orale-moteur :

- Présenter un seul mot, un mot simple/son
- Infléchir lourdement le mot ou le chanter
- P-r-o-l-o-n-g-e-r chaque syllabe (deux secondes)
- Plusieurs présentations du même mot
- Utiliser les gestes, tenir les objets près de la bouche
- Encourager l'enfant à utiliser les mêmes gestes
- Attente en attente de quelque chose
- Marteler chaque syllabe

Options de traitement pour les groupes III-IV :

- Tableau de communication
- Un système de communication avec échange d'image
- Communication par l'objet
- Stimulation orale-faciale (peut s'approprier au groupe II)
- Programmes de traitement pour les autistes, les sourds et muets
- Groupe III : Traitement de l'apraxie

Mutisme sélectif :

- Une absence totale de la parole dans une situation, malgré la possibilité de parler dans d'autres cadres
- Durée d'au moins un mois
- L'approche d'une équipe multidisciplinaire pour le traitement

Note importante :

- Les enfants handicapés vont probablement devenir passifs et abandonner toute tentative de communication
- Souvent les quelques tentatives qu'ils peuvent faire ne sont pas remarquées ou incomprises
- Conseiller au personnel soignant de réagir à la position de l'enfant, aux changements de posture et aux comportements vocaux
- Toucher ses épaules, dire, « Je vois que tu hausses les épaules, veux-tu que je te porte ? » Puis prendre l'enfant dans ses bras

Recommandations générales – 1 :

- Faire, très tôt, une évaluation sur la communication
- Pour les problèmes d'audition, consulter spécialiste familiarisé avec les enfants
- Le palais fendu devrait être fermé comme pour tout autre enfant
- Le traitement du reflux gastrique peut réduire l'irritation du mécanisme vocal

Recommandations générales – 2 :

- Encourager le langage par les gestes et les signes
- Pour les familles bilingues, je ne recommande pas que la thérapie soit limitée à une seule langue
- Il n'est pas nécessaire qu'un enfant n'ait pas de problème avec la nourriture pour que le langage apparaisse
- Pour les enfants avec des comportements assimilés à l'autisme : utiliser des jouets et objets appropriés à leur âge

Références :

- Goodban, M.T. (2007), Prelinguistic predictors of language outcomes at 4 years of age in CDLS, *Manuscript in Preparation*.
- Goodban, M.T. (1985, November), Language acquisition in a child with Cornelia de Lange syndrome. Paper presented at the Annual Convention of the American Speech-Language-Hearing Association, Washington, DC. (ERIC Document Reproduction Service No. ED 268 701).
- Goodban, M.T. (1993) Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with CDLS. *Am J Med Genet* 47:2059-2063
- Nine doctors present research update at Arizona convention, (1994) *Reaching out: the Newsletter of the CLDS Foundation*. XIII:4,p.11.

INFORMATIONS

LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ELUS PAR L'AG DU 8 JUIN 2008

Monsieur Christophe Boillon	6, rue du Verger d'Agathe – 25640 Pouligny-Lusans	<i>boillonch@orange.fr</i>
Madame Nathalie Courlier	24, rue des prés Dieu – 78410 Nézel	<i>ncourlier@gsm-granulats.fr</i>
Monsieur Malik Khelifi	3, rue du Mazérat – 66120 Font Romeu	<i>malik_khelifi@hotmail.fr</i>
Madame Corine Pierre-Khelifi	3, rue du Mazérat – 66120 Font Romeu	<i>malik_khelifi@hotmail.fr</i>
Madame Patricia Rio	2, rue Simone Signoret – 50600 Lorient	<i>patricia.rio373@orange.fr</i>
Madame Danielle Snakkers	6, rue Pierre Bonnard – 78370 Plaisir	<i>AFSCDL-FR@wanadoo.fr</i>
Monsieur Alain Snakkers	6, rue Pierre Bonnard – 78370 Plaisir	<i>AFSCDL-FR@wanadoo.fr</i>
Madame Catherine Wirtz	6, rue des Bonnes Gens – 67210 Obernai	<i>catoceauan@wanadoo.fr</i>

RESPONSABLE DES RELATIONS INTERNATIONALES :

Madame Andrée Benz	Juffly – 74250 Fillinges	<i>benz.andree@wanadoo.fr</i>
--------------------	--------------------------	-------------------------------

CONTACTS REGIONAUX



Danielle Snakkers
6, rue Pierre Bonnard
78370 Plaisir

Tel : 01.34.60.10.39

Email : AFSCDL-FR@wanadoo.fr

- ⇒ Bourgogne,
- ⇒ Ile de France,
- ⇒ Nord - Pas de Calais,
- ⇒ Basse Normandie,
- ⇒ Picardie,
- ⇒ Belgique



Corinne et Malik Khelifi
3, rue du Mazerat
66120 Font Romeu

Tel : 04.68.30.26.95

Email : malik_khelifi@hotmail.fr

- ⇒ Languedoc Roussillon,
- ⇒ Midi Pyrénées,
- ⇒ Région PACA,
- ⇒ Corse
- ⇒ Algérie



Josiane Chivot
Le Menot
47360 Saint Salvy

Tel : 05.53.68.73.14

Email : chri.herve@wanadoo.fr

- ⇒ Aquitaine,
- ⇒ Auvergne,
- ⇒ Limousin

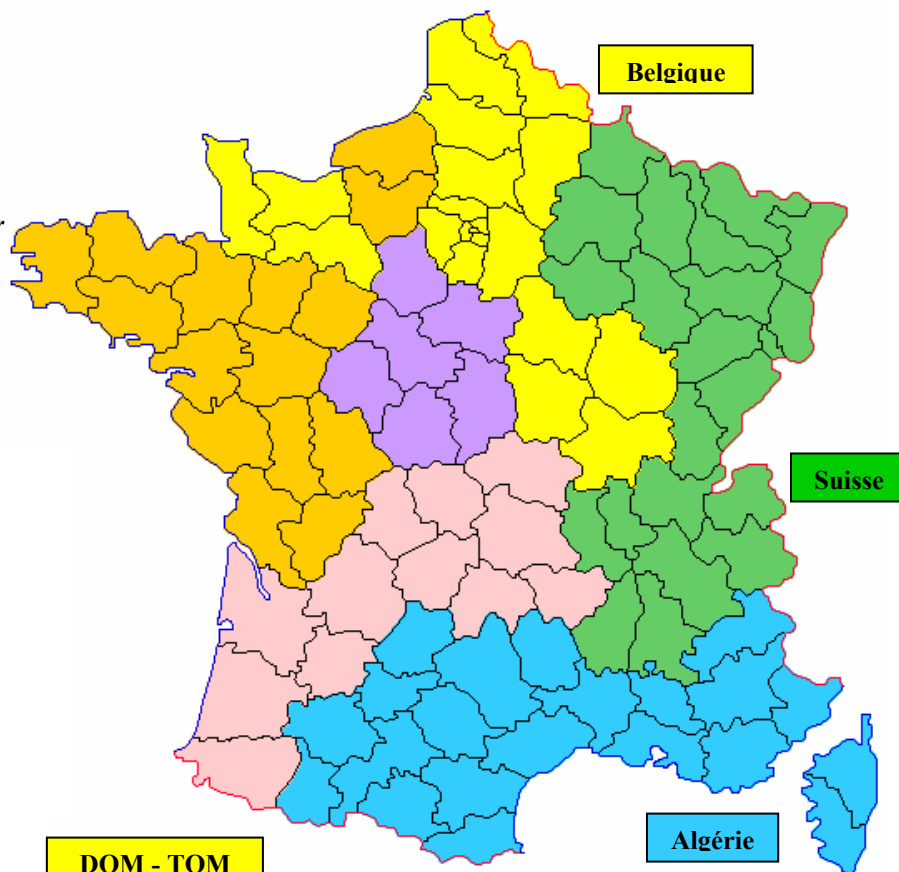


Christophe Boillon
6, rue du Verger d'Agathe
25640 Pouligny

Tel : 03.81.63.21.43

Email : boillonch@orange.fr

- ⇒ Alsace
- ⇒ Lorraine,
- ⇒ Champagne - Ardenne,
- ⇒ Franche Comté,
- ⇒ Rhône, Alpes,
- ⇒ Suisse



Patricia Rio
2, rue Simone Signoret
56000 Lorient

Tel : 02.97.83.60.81

Email : patricia.rio373@orange.fr

- ⇒ Bretagne,
- ⇒ Pays de Loire
- ⇒ Poitou - Charentes,
- ⇒ Haute Normandie



Nelly Maréchal
4, allée R. Merklen
Lotissement « La Couture »
37190 Azay le Rideau

Tel : 02.47.45.37.90

Email : marech@cegetel.net

- ⇒ Centre