



NOUVELLES DU CHROMOSOME 21

A.F.R.T.

*Association Française pour la
Recherche sur la Trisomie 21*

N° 5 - Octobre 1998

Editorial

*Chers adhérents, chers sympathisants,
Chers amis,*

La Recherche, toujours la Recherche! Voilà le leitmotiv de notre Association.

Vous trouverez dans ce numéro trois articles très différents.

Le premier concerne un travail précis réalisé sur le développement du langage chez l'enfant déficient.

Le deuxième est un panorama de ce qui a été publié sur la trisomie 21, dans des revues scientifiques au cours de l'année écoulée. L'auteur s'engage auprès de vous à se livrer chaque année à cette analyse afin de nous faire apprécier les progrès effectués tant en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée. Il vous donnera des informations sur les nouveaux gènes découverts sur le chromosome 21 et sur leurs fonctions ainsi que sur les études cliniques menées dans un but thérapeutique.

Le troisième article signé par notre Secrétaire Général, Monsieur Chastel nous montre un peu l'envers de la recherche : comment et avec quelles difficultés s'effectuent entre les laboratoires, les échanges d'animaux. Il nous explique avec humour pourquoi il est plus difficile de faire voyager une souris qu'un être humain. Il vous fera sans doute sourire à la lecture des tribulations d'une souris, modèle de surexpression d'un gène du chromosome 21. Toutes ces aventures pittoresques font bien évidemment partie de la recherche.

D'autre part, je vous rappelle que vos cotisations ont permis le versement de la bourse attribuée à Mlle Ait Ghezala. Cette jeune chercheuse nous donnera un compte rendu précis de son activité scientifique, qui sera transmis aux membres du Conseil Scientifique de l'Association. Elle aura aussi à rédiger un compte rendu simplifié qui sera publié dans un prochain bulletin.

Par ailleurs, le Conseil Scientifique a décidé au cours de sa dernière réunion l'attribution de bourse(s) de recherche d'un montant total de 200.000 FF.

Comme vous le constaterez, la recherche avance vite et votre confiance nous est très précieuse pour soutenir notre action et continuer à sensibiliser les organismes de recherche, la population en général, vous et vos proches.

A. KAMOUN
Vice Présidente

A.F.R.T. : Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15
Tél. 01 42 73 06 59 - Fax : 01 40 61 56 90 - Email : AFRT@necker.fr



Informations scientifiques

La recherche sur la Trisomie 21 en 1997

La consultation des banques de données indique que 314 articles ont été publiés en 1997 sur la trisomie 21. A titre indicatif pour une maladie relativement fréquente mais bien moins que la trisomie 21, la mucoviscidose, 553 articles ont été publiés en 1997. Les articles publiés peuvent être séparés en cinq catégories selon leur objet :

- 1) sur le diagnostic prénatal,
- 2) sur les pathologies associées,
- 3) sur de nouveaux gènes découverts sur le chromosome 21,
- 4) sur des modèles animaux de trisomie 21 et enfin
- 5) divers articles qui apportent des notions intéressantes dans différents domaines.

1) En ce qui concerne le diagnostic prénatal, le rôle très important de l'échographie est à nouveau souligné ; chez les femmes de moins de 35 ans, l'étude de la nuque du fœtus semble donner des indications des plus pertinentes. Les études classiques de dépistage grâce au dosage de certains marqueurs dans le sang mais aussi dans l'urine font l'objet de très nombreux articles et on peut en tirer comme conclusion que c'est l'association de deux au moins de ces marqueurs : l'estriol (un composé de dégradation des estrogènes sécrétés par la mère et par le placenta) et une partie d'une molécule à action hormonale, la β -hCG, qui fournit les résultats les plus fiables. Ces dosages sont par exemple effectués dans l'urine avec 5 % de faux positifs et des taux de détection qui varient suivant les auteurs de 62 à 88 %. L'association de l'échographie à ces méthodes de dépistage dans l'urine maternelle permet à des auteurs israéliens d'affirmer un taux de détection de 92 %. Par ailleurs il est indiqué que l'on peut par ces méthodes, détecter non seulement les trisomies libres, mais également les trisomies par translocation. De nouveaux marqueurs sont également proposés, mais il est probablement encore trop tôt pour dire si telle ou telle substance possède une réelle valeur diagnostique.

Une autre approche dans le diagnostic prénatal donnera sans doute lieu à des développements dans les années qui viennent : il s'agit de la séparation des cellules fœtales et en particulier des cellules qui dans la moelle osseuse sont les précurseurs des futurs globules rouges. Cette séparation s'effectue grâce à des anticorps associés à des particules métalliques ce qui permet leur séparation à l'aide d'aimants. Ces cellules peuvent ensuite être analysées pour faire le diagnostic de trisomie 21. Il est clair qu'il s'agit là d'une voie d'avenir puisqu'un simple prélèvement de sang maternel permettra probablement de séparer avec une grande précision les cellules fœtales et donc de poser un diagnostic extrêmement précis de trisomie 21 ou d'une autre maladie chromosomique ou génétique.

2) Les pathologies associées à la trisomie 21 : On a démontré que les leucémies myéloïdes ont un pronostic meilleur chez les trisomiques 21 que chez les sujets non trisomiques puisque la survie à 4 ans atteint 82 % chez les sujets trisomiques alors qu'elle n'est que de 42 % chez les non trisomiques. Par ailleurs, il existe une protection relative des sujets trisomiques 21 vis-à-vis d'une tumeur relativement fréquente chez l'enfant, le neuroblastome. Une protéine dont le gène est situé sur le chromosome 21 conférerait un effet protecteur vis-à-vis du développement de cette tumeur.

3) Les nouveaux gènes : neuf nouveaux gènes du chromosome 21 ont été isolés en 1997. Ces gènes sont pour la plupart d'entre eux situés dans la région critique du chromosome 21, c'est-à-dire dans cette petite partie du chromosome 21 dont on pense qu'elle est à l'origine d'un grand nombre des signes cliniques observés dans la trisomie 21 et, en particulier du retard mental. Cette région critique porte le nom de DCR. Parmi les nouveaux gènes isolés, ceux de protéines dont on pense qu'elles interviennent dans le développement neurologique car elles sont exprimées dans le système nerveux central de l'embryon. Certaines sont exprimées dans les muscles, le cœur, le placenta mais les fonctions des nouveaux gènes isolés en 1997 ne seront précisées que dans les années qui viennent. Si la découverte de nouveaux gènes est importante, l'étude des gènes dont on connaissait déjà la localisation sur le chromosome 21 ne l'est pas moins ; c'est en particulier le cas d'une chaîne protéique appartenant au collagène de type 6 (il existe plus de 19 types de collagène différents chez l'homme). Cette chaîne dite $\alpha 1$ est synthétisée en plus grande quantité chez le sujet trisomique 21 et pourrait être à l'origine d'un certain nombre d'anomalies, en particulier cutanées. Un phénomène curieux a été observé pour un gène du chromosome 21 qui porte le nom de H2-calponine. En effet chez les sujets trisomiques 21 les gènes du chromosome 21 fournissent une fois et demi plus de protéines que chez le sujet normal : pour le gène de la H2-calponine cette augmentation ne se produit pas chez les trisomiques 21 : le mécanisme qui permet de "normaliser" la quantité de protéine H2-calponine produite n'est pas encore complètement élucidé.

4) Les modèles d'animaux : il existe plusieurs types de modèles animaux. Certains sont "fabriqués" par administration de gènes du chromosome 21 à des souris appelées alors souris transgéniques. Ces souris exprimeront plus fortement que normalement le gène qui leur a été administré. Il s'agit donc de modèles qui permettent théoriquement d'étudier un par un tous les gènes portés par le chromosome 21. Une souris de ce type a été étudiée en

1997 pour la protéine (le facteur neurotrophique S-100 β) qui s'exprime dans des cellules qui sont les cellules de l'astroglie. On sait que la concentration de cette protéine est augmentée dans le cerveau des sujets trisomiques ainsi que dans ceux des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Les souris transgéniques qui expriment plus fortement cette protéine ont des anomalies cérébrales qui sont analogues à celles habituellement observées au cours du vieillissement.

Par ailleurs, certains auteurs ont pu obtenir des souris transgéniques en administrant à ces souris non pas un gène déterminé mais un ensemble de gènes inclus dans un chromosome artificiel fabriqué à l'aide de chromosomes de levure. Ce type de souris a permis d'étudier des anomalies de mémorisation et d'apprentissage et des chercheurs ont pu montrer qu'une région de taille encore importante puisqu'elle contient 180 000 bases (une base est l'unité de mesure de l'ADN de la même façon qu'une lettre est l'unité de mesure dans un texte imprimé) était impliquée dans ces anomalies. Cette observation permettra peut-être de restreindre les zones d'intérêt dans le chromosome 21.

Il existe, chez la souris un autre modèle très utilisé car il se rapproche de la trisomie 21 : il s'agit de la trisomie 16 partielle de la souris. Le chromosome 16 de la souris ressemble en partie au chromosome 21 de l'homme. Chez les souris trisomiques 16 partielles, on a observé des anomalies morphologiques qui sont proches de celles observées dans la trisomie 21 et les différentes anomalies biochimiques mises en évidence chez ces souris sont très intensivement étudiées.

5) Parmi les différentes études qui ne s'inscrivent pas dans les catégories précédentes, il faut tout d'abord parler de l'apolipoprotéine E de l'allèle $\epsilon 4$. Ce terme désigne une protéine qui est associée aux protéines qui transportent les lipides dans le sang. Elles sont très nombreuses ; l'une d'entre elles l'apolipoprotéine E existe sous différentes formes variables selon les individus et la forme $\epsilon 4$ a été impliquée dans le déterminisme de la maladie d'Alzheimer car les sujets atteints de cette affection appartiennent beaucoup plus volontiers à la catégorie $\epsilon 4$ qu'aux autres catégories en particulier $\epsilon 2$. Dans la trisomie 21 les résultats sont contradictoires. Pour certains auteurs, il existe des différences importantes dans le devenir des sujets trisomiques 21 en ce qui concerne les tests de fonctionnement intellectuel. Les sujets $\epsilon 4$ auraient de mauvais résultats et les sujets $\epsilon 2$ de bons résultats. Mais si quelques articles semblent concordants sur ce fait, d'autres indiquent qu'il n'existe pas de différences entre ces catégories. On ne peut donc trancher actuellement et d'autres études seront nécessaires pour déterminer si cette apolipoprotéine E peut ou non constituer un facteur de pronostic du développement intellectuel des sujets trisomiques 21.

Les anomalies de la thyroïde font également l'objet de plusieurs études et concluent à la nécessité de contrôler de façon régulière le fonctionnement thyroïdien car celui-ci est souvent anormal dans la trisomie 21, beaucoup plus que dans la population des non trisomiques. Il est donc recommandé d'effectuer des contrôles tous les trois ans.

La grande fréquence de la maladie coeliaque chez les sujets trisomiques 21 est soulignée par un article très bien documenté qui démontre que le risque est 100 fois plus fort chez les sujets trisomiques que chez les sujets non trisomiques (la maladie coeliaque est une maladie du tube digestif qui se caractérise par une intolérance au gluten, protéine contenue dans le pain).

Nous terminerons ce panorama de la recherche menée au cours de l'année 1997 sur la trisomie 21 en indiquant qu'il n'existe pas, selon un article, de variations saisonnières de la fréquence de la trisomie 21.

Professeur Pierre KAMOUN
Chef du Service de Biochimie Génétique
Directeur de l'URA CNRS 1335
Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris

GLOSSAIRE

Apprentissage :

La capacité d'apprentissage est reliée à la mémorisation.

Astroglie :

Ensemble des cellules nourricières des cellules nerveuses.

Collagènes :

La famille de protéines la plus abondante chez l'homme. C'est un constituant de la peau et de nombreux autres tissus. On connaît actuellement 19 types différents de collagène. Plusieurs de ces collagènes sont eux-mêmes formés de 3 protéines qui s'enchevêtrent.

Echographie :

Méthode qui permet d'obtenir une visualisation d'un organe (et éventuellement d'un fœtus) grâce à l'utilisation (qui est sans danger) d'ultrasons.

Faux positif :

5 % de faux positifs signifie que 5 % des mères portant un fœtus non trisomique 21 sont considérées comme ayant ce risque : elles subissent une amniocentèse qui, dans 97% des cas, révèle que le fœtus qu'elles portent n'est pas trisomique 21.

Mucoviscidose :

Maladie héréditaire fréquente (1 cas sur 2000 naissances) due à l'anomalie des 2 gènes commandant la synthèse d'une protéine (CFTR) portés par chacun des chromosomes 7. Les signes cliniques sont : une insuffisance respiratoire et une insuffisance pancréatique.

Neuroblastome :

Tumeur qui se développe à partir des cellules nerveuses présentes par exemple dans la glande surrénale.

Pronostic :

Prévision de l'évolution d'une maladie. On utilise souvent les termes de :

- *Pronostic fonctionnel : exemple après une fracture de jambe, quel est le risque de boiterie ?*
- *Pronostic vital : dans une maladie grave, quelle est la prévision de survie à 1 an, à 5 ans ?*

Taux de détection :

Un taux de détection de 92 % signifie que seules 8 % des mères portant un fœtus trisomique 21 seront considérées par les dosages sanguins ou urinaires comme ne portant pas de fœtus trisomique 21 : elles ne subiront pas d'amniocentèse sauf s'il existe une indication formelle en raison de leur âge.

Trisomie :

Etat d'un individu qui possède 3 chromosomes au lieu de deux pour une paire déterminée. Exemple trisomie 21 : 3 chromosomes 21 au lieu de 2.

L'enfant Trisomique 21 : prise en charge par la méthode Cloé

Nul n'ignore plus désormais la relation qui unit les premières émissions sonores et le développement du langage.

Très tôt, l'enfant atteint de trisomie 21 doit être aidé à l'émission de vocalisations phonétiquement stables contenant des éléments de signification.

Les caractéristiques spécifiques de ce type d'enfant sont généralement les suivantes :

- Hypotonie motrice
- Difficulté de suivi du regard
- Retards dans la prise de tour lors du dialogue.

Parallèlement, toutes mes recherches comparatives entre l'enfant normal et l'enfant atteint de trisomie 21 montraient que les mécanismes d'acquisition du langage étaient corrélés au langage moteur phonétique. L'émission vocale du tout petit est toujours précédée de gestes moteurs. Mon hypothèse a été la suivante :

“ Si j'aide l'enfant déficient du point de vue moteur afin d'effectuer le geste favorisant l'émission du son, va-t-il développer son langage mieux et plus rapidement ? ”

Cette première hypothèse a très vite été corroborée et a donné naissance à la mallette CLOE.

Mon but ? Effectuer un travail coordonné “ œil/ main/ bouche/ oreille ”. Chaque zone stimulée aidant les autres zones selon le choix spontané ou le canal préférentiel de l'enfant.

L'idée de départ concernait donc la favorisation du “Tapping”, geste moteur précédant l'émission vocale. Sur 56 enfants atteints de trisomie 21 testés, nous avons constaté des progrès immédiats de vocalisation si l'adulte prenait les membres de l'enfant (mains ou pieds), et exécutait un geste moteur. Petit à petit, cette certitude étant évidente, m'est venue l'idée d'affiner cette aide motrice afin que le geste exécuté par l'adulte contienne des caractéristiques essentielles du son désiré.

Cette seconde hypothèse était la suivante : si mon geste comporte des éléments particulièrement aidants à l'émission de tel son, l'enfant va-t-il émettre ce son que j'attends et en percevoir les particularités? Ceci a nécessité un travail de “décorticage” de l'émission sonore de chaque son.

Après étude minutieuse de toutes les syllabes canoniques, j'ai, pour chaque son, aidé l'enfant par un geste précis, bien différencié, toujours uni de manière motrice à la même vocalisation consonantique.

Ainsi, le geste le plus évident et qui a guidé mes recherches pour les autres sons a été le frappé systématique de la main ou du pied chez le tout petit avant l'émission du son “ t ”.

Mes 56 tout petits avaient tous ce même processus de mise en place de l'émission du t. Très vite, une observation plus minutieuse, a montré que le changement du tonus musculaire modifiait l'émission du son et que le t devenait d ou n.

Ces trois sons étaient émis préférentiellement en raison de l'hypotonie linguale et labiale entraînant le passage de la langue entre les lèvres.

J'ai donc poursuivi mes observations en ajoutant à mon intervention la prise en compte de ces deux éléments.

- Aide motrice systématique avec effectuation d'un geste par le tout petit ; ce geste devant contenir les particularités du son désiré.
- Aide au choix du tonus adapté au son.

Tout un travail a donc commencé sur la notion simple de tendu / relâché. Tous les sons sonores étant “ tonifiés ”, et les sons sourds hypotonifiés, relâchés.

Afin d'égayer les séances et de les rendre tout à fait

joyeuses, m'est venue l'idée de me relier à l'enfant par un gros ruban de couleur attaché à mon poignet et au sien, afin de “ communiquer ” le son et ses caractéristiques au bébé. La maman, présente pendant mes interventions, a, bien entendu, fait de même avec l'autre main ou le pied.

Pour le t, nous agitions les membres de l'enfant très fermement, tapant la menotte vigoureusement. Le son t émergea très vite dans ces conditions.

Pour le d, cette même gestuelle aidant le mouvement de la langue à taper, mais de manière relâchée, a suscité de notre part, un mouvement doux, dansant, dodelinant, très “ relax ”.

Le travail des parents a relayé le mien de manière extraordinaire. “ ça marche ” disent-ils tous avec une émotion bien compréhensible.

Poursuivant mes recherches, je pouvais constater que par ce biais moteur très précis reliant l'enfant à son entourage, l'émission des sons était plus fréquente, plus diversifiée, et la prise de tour dans le dialogue extrêmement facilitée.

Bien sûr, le partage de la signification des sons émis par l'enfant, par son entourage, reste un point sur lequel je suis très vigilante.

Le rôle joué par la mère grâce à ses interprétations des vocalisations est prépondérant dans l'émergence du langage.

Le contrôle précis de tous les paramètres menant à la parole a donc guidé la production du matériel rééducatif contenu dans la mallette CLOE.

Le travail de l'œil et de la “ captation du regard ” ainsi que de son suivi ont entraîné la poursuite de mes recherches sur l'idée d'une couleur associée au son.

D'autres techniques utilisent la donnée “ picturale ” du son, mais les études auprès d'une population d'enfants atteints de trisomie 21 montraient que l'aide motrice suscitait systématiquement l'émergence de la consonne, alors que l'émission du son vocalique restait pauvre et difficilement différenciée par l'enfant.

Un autre paramètre intervenait également dans mes recherches.

Parallèlement aux caractéristiques essentielles de chaque son, je désirais entraîner l'enfant dans le rythme de base de notre langue, et l'imprégner de mélodies à valeur discursive.

C'est ainsi que sont nées les comptines, dans lesquelles émergent le son vocalique ou consonantique choisi.

La différenciation qualitative et quantitative des comportements moteurs a favorisé de manière très frappante l'émergence du langage chez le petit trisomique. Le lien entre articulation et motricité globale est pour moi absolument évident. La diversification des émissions, l'aide à la séparation du rôle de 2 mains a une influence prépondérante sur le babillage. C'est ma constatation première, essentielle.

Restait toujours le problème de l'émission vocalique : m'est alors venue l'idée de choisir un ruban d'une couleur précise : un seul élément m'intéressait : que cette couleur contienne dans son propre nom, le son dont je souhaitais l'émission, afin de créer une association oreille/ œil/ bouche.

Notre langue française riche en sons vocaliques m'a posé quelques difficultés.

Très vite, des évidences apparurent :

- Le **ou** = rouge
- Le **oi** = noir
- Le **on** = marron
- Le **i** = gris
- mais le **a** et le **u** ? le **in**, le **oeu** ?

Quelles couleurs leur associer ?

Après de nombreux tests sur la population enfantine la plus diversifiée (enfants sans difficultés, enfants déficients mentaux, enfants déficients auditifs, infirmes moteurs ou/et cérébraux), le choix s'est porté sur le **a** lilas, le **u** turquoise, le **in** couleur du vin, le **oeu** coquille d'œuf.

Et à titre d'exemple voici un tableau de correspondances

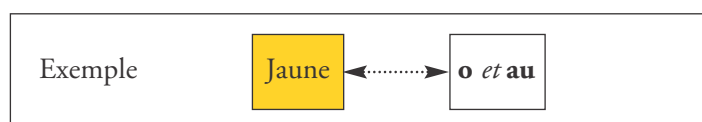
Lilas = a
Noir = oi
Gris = i et y
Bleu = e et eu
Marron = on et om
Violet = é et et et er et ez
Blanc = an et en et am et em

Dans la pratique, lorsque je chante à un tout petit la comptine du **ou**, je me lie à lui avec un ruban rouge et au niveau moteur, imprègne dans son corps les consonnes contenues dans la comptine.

L'émergence de la voyelle a été favorisée immédiatement.

Parallèlement, des enseignantes volontaires de moyenne et grande section de maternelle ont accepté de pratiquer 1/4 d'heure le matin, 1/4 d'heure l'après-midi, des jeux de sons alliés à des exercices moteurs et visuels (rubans et papiers crépons de couleur). Cette première population enfantine testée a donné des résultats très encourageants.

J'ai donc fait éditer des cartons de couleurs correspondant aux sons de la langue sur une face, et à l'écriture de ce son sur l'autre face.



Notre population de maternelle testée a tout de suite manifesté un intérêt joyeux pour ces cartons qui parlent et, très vite, les enfants ont retourné le carton couleur pour voir comment s'écrivait le son.

La maîtresse continuait parallèlement son travail moteur sur les caractéristiques du son, les enfants prenant au choix le ruban ou le carton sur sa face recto ou verso.

De mon côté, je poursuivais mes recherches avec ma population d'enfants atteints de trisomie 21.

Le frappé rythmique de la main bien installé, la structure articulée et syllabique systématisée, le rythme de base et la mélodie discursive bien en place, je voulais voir émerger dans le stock du babillage les premiers mots du répertoire.

L'utilisation des petits cartons fut prépondérante. M'est venue l'idée de rechercher dans notre langue les mots unisyllabiques ayant un sens. J'en ai découvert 417, avec, de plus, des sons polisémiques très intéressants pour l'ouverture du champ mental du tout petit (imagier à paraître).

Pour créer une image du mot que l'enfant puisse voir, toucher, manipuler et rattacher à un signifiant, j'ai donc cherché un symbole stable et significatif de la consonne, de manière à pouvoir rapidement, mettre en place l'image du mot émis, sa représentation "graphique" "canonique" et "sémantique".

Pour chaque consonne, j'ai alors imaginé un logo transparent que l'enfant identifierait à coup sûr, et qui, de plus l'aiderait à émettre le son. Les tests se poursuivaient auprès de la population de maternelle des petits patients parmi la population différenciée précédemment testée.

Les résultats sur tous les enfants ont été merveilleux. Les enseignantes me relataient la reconnaissance phonologique aisée des populations de maternelle. Mon but étant un déclenchement favorisé d'une lecture analytique joyeuse, j'ai, à l'intérieur même du logo favorisant l'émission

du son, introduit le dessin de la lettre émise et établi un tableau consonantique des occlusives.

Les enfants trisomiques, dès l'âge de 3 ans, ont identifié et vocalisé logos et couleurs.

Jouer avec l'émergence de la syllabe en associant les deux, fut l'étape suivante.

Ainsi, la mise en place du mot, puis de la phrase s'est installée, tant du point de vue oral qu'écrit, l'enfant trisomique pouvant alors former des associations significatives d'une part, et corriger son articulation d'autre part. Fortes de ces résultats, les enseignantes volontaires ont accepté, dans le cadre de l'école, de poursuivre de cette façon, l'apprentissage phonologique en grande section de maternelle et CP.

Les institutrices de CP utilisent donc le matériel CLOE comme aide phonologique et ludique systématique, quelle que soit la méthode de lecture choisie, le matériel servant également à la préparation de la dictée, chaque jour.

L'outil finalisé, constitué de logos contenant la lettre du son émis a facilité grandement l'installation de la conscience phonologique et la maîtrise de la relation oral/écrit.

La population dyslexique, dysorthographique testée également donnant des résultats extrêmement positifs, j'ai systématisé chez l'enfant atteint de trisomie ce type d'apprentissage. Ainsi des premières vocalisations à l'émergence de la lecture, le lien se fait constamment harmonieusement de la naissance aux premiers acquis scolaires avec une approche très ludique, joyeuse, mais techniquement rigoureuse.

De nombreuses expériences se poursuivent actuellement en France, tant auprès de la population classique des élèves de Moyenne Section de Maternelle jusqu'au CE1, qu'auprès de celle des CLISS, des IME ou des adultes en difficultés d'apprentissage.

Une population adulte illettrée est actuellement évaluée selon une technique identique avec des textes adaptés.

Ce que l'on peut affirmer à ce jour, c'est que la méthode CLOE :

- Favorise le babillage
- Stimule l'émergence du sens
- Aide à la différenciation phonétique et visuelle
- Déclenche la relation oral/ écrit et aide à l'émergence de la lecture.

Tous les enfants atteints de trisomie testés de la naissance à l'âge de 7 ans, après mise en place de la méthode dès les premiers mois de la vie, ont acquis le processus de lecture.

Leur langage est varié, maîtrisé; la phrase contient tous les éléments nécessaires, et est grammaticalement correcte. Les résultats sur les autres populations permettent l'extension importante de l'expérience, dans des classes normales.

Les conséquences de la mise en place de la lecture sur les enfants en milieu scolaire classique feront l'objet d'une évaluation rigoureuse portant sur 3 années consécutives d'application de la méthode CLOE.

C'est à mes yeux une technique extrêmement importante pour la facilitation du langage chez l'enfant porteur d'une trisomie 21, tant du point de vue oral qu'écrit.

C. DELLA-COURTIADÉ
Orthophoniste

Minnie, Minnie, petite souris...

Nos amis chercheurs nous ont vanté, dans des bulletins précédents, les vertus scientifiques des souris transgéniques et attiré notre attention sur les sérieux espoirs qu'elles suscitaient pour la compréhension de la trisomie 21.

Lors de notre dernière assemblée générale, un adhérent s'est posé des questions sur la " condition existentielle " de ces charmantes petites bêtes.

Et voilà pourquoi votre secrétaire général s'est préoccupé à son tour du devenir de nos petites " minnies "...

Faute de pouvoir vous fournir des explications scientifiques, il espère vous intéresser en vous guidant dans les coulisses de l'exploit et égayer par ce petit clin d'oeil notre très sérieux bulletin...

Il faut savoir que les souris de l'Unité 1335 du CNRS sont très courtisées et réclamées par les plus beaux partis du monde.

C'est à l'occasion de demandes formulées par deux laboratoires américains (de Tampa en Floride et de Great Falls dans les Rocheuses) et d'un laboratoire des Pays Bas (Rotterdam) que j'ai pu rendre visite à nos souris dans leur animalerie et les accompagner à l'aéroport de Roissy.

Les deux laboratoires américains entendent les utiliser pour poursuivre des études sur la maladie d'Alzheimer, celui des Pays Bas sur les altérations du système nerveux central.

Les souris concernées sont les descendantes de souris obtenues à l'Institut Pasteur, auxquelles on a transféré, au CHU Necker, le premier gène connu du chromosome 21.

Elles coulent depuis, des jours heureux dans une animalerie affectée à la recherche...

Cette animalerie, située dans le sous-sol d'un grand hôpital parisien, dispose de locaux spacieux, bien ventilés et éclairés artificiellement par des néons dits " de lumière du jour ".

Les souris sont regroupées (par famille, par couple ou par individu) dans des cages équipées d'une mangeoire constamment fournie en nourriture préconstituée (genre ronron...) et d'un biberon (à eau !) confortable.

Ces cages sont nettoyées au moins deux fois par semaine, le personnel affecté à ce service étant visiblement parfaitement motivé, donc très attentif.

La reproduction des souris est, comme chacun sait, particulièrement abondante : un couple peut, à la limite, assurer une portée de 8 à 14 souris tous les mois ! Mais on régularise cette reproduction pour ne pas épuiser nos petites souris !!!

L'animalerie comporte également un laboratoire équipé de merveilleuses machines qui permettent des analyses sophistiquées (et pourtant simples et rapides à réaliser), du sang des animaux.

Nous ne prenons en définitive que quatre adorables souris, bien blanches, bien propres... qui iront en Hollande.

En effet les services vétérinaires ont mis l'embargo sur tous les

transports d'animaux vivants à destination des aéroports du Sud des USA en raison de la canicule qui règne là bas en ce mois d'août 1998.

Nous nous rendons ensuite dans les bureaux d'un transporteur international situés dans la zone de fret de Roissy (un vrai parcours du combattant pour une première visite !).

Nous sommes attendus par une dame qui visiblement aime les souris... et la Recherche...

Nous lui confions notre petite boîte que l'on recouvre d'étiquettes " Animaux vivants ", " Haut ", " Bas "...

Mais il faut surtout présenter les certificats d'assurances des transporteurs... comme si l'on transférait le zoo de Vincennes !!!

Ne serait-il pas plus simple de les transporter comme bagage à main ?

Horreur ! Sûrement pas !... Imaginez qu'elles se sauvent et aillent ronger les circuits électriques, c'est le crash assuré !!!

Nous poussons l'amour des souris jusqu'à les accompagner dans le hangar de fret où nous sommes accueillis par des " gros bras " qui eux aussi aiment visiblement ... les souris et la Recherche.

Notre précieuse cargaison partira donc bien ce soir pour Amsterdam, où elle sera convoyée par la route jusqu'au laboratoire de Rotterdam... et ce petit " crochet " dans le voyage a aussi généré un certain nombre de papiers...

Nous voici en tous cas rassurés sur le sort de nos souris de laboratoire : elles sont bien traitées, pour ne pas dire choyées, elles sont bien acceptées par tous ceux qui ont à les " prendre en charge " parmi d'autres marchandises...

Au retour, je m'interrogeais sur l'enchaînement des différentes manipulations qu'entraîne l'étude, par la communauté scientifique, des souris transgéniques.

Je reste émerveillé en imaginant la dextérité que suppose le transfert de gènes par les méthodes nouvelles de la micro chirurgie, mais je me prends aussi à apprécier, après l'avoir découvert, le rôle de toute la chaîne des autres participants : de la technicienne chargée de l'animalerie au transporteur bénévole qui se perd dans les zones de fret de Roissy, à l'administratif qui rédige la paperasserie énorme que nécessite chaque déplacement d'animal vivant, au routier sympa qui prendra soin de la petite boîte perdue au milieu des gros paquets que l'on balance sans ménagement...

Quelle aventure ! mais quel profit pour nous tous...

Bien amicalement.

R. CHASTEL

Secrétaire Général

Soyez rassurés. Aussitôt arrivées, les souris ont pu servir pour les expériences prévues. Les résultats obtenus se sont avérés très prometteurs.

Echographie et dépistage de la trisomie 21

Plusieurs articles parus en 1998 concernant l'utilisation de l'échographie comme indice de trisomie 21 méritent d'être mentionnés. Une étude grecque (*Prenat. Diagn.* 1998,18, 2 : 133-7) porte sur 3550 cas de mères entre 16 et 48 ans dont 277 de plus de 37 ans. L'épaississement et la transparence de la nuque ont été observés entre 10 et 14 semaines de gestation. Les résultats ont permis de détecter 82% des cas de trisomies 21 qui ont été ensuite confirmés par amniocentèse. Une étude américaine (*Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1998, 178, 4 : 779-82) montre que l'association de la mesure du fragment β de l'hCG (gonadotrophine chorionique humaine) et de l'échographie permet un taux élevé de détection des cas de trisomie 21 avec peu de faux positifs. L'étude qui à mes yeux a le plus de signification est celle rapportée dans *Lancet*, revue à très grande diffusion dans le monde médical et scientifique (*Lancet* 1998, 352, 9125 : 343-6). L'étude a été réalisée sur 96.127 femmes entre 14 et 49 ans au cours des 10-14 semaines de gestation, par 306 échographes dans 22 centres différents d'Angleterre. En prenant en compte l'âge de la mère et les résultats d'échographie, les auteurs ont pu estimer un intervalle de risque et détecter ainsi 268 cas de trisomies 21 sur les 326 confirmés ultérieurement par caryotype du bébé. Ces résultats permettent donc de détecter environ 80% des grossesses à risque. Cependant les auteurs soulignent que pour arriver à de si bons résultats, il faut réaliser plus de 20 tests pour détecter un fœtus atteint.

Pour comprendre ce qui cause l'épaississement de la nuque du fœtus trisomique 21 des scientifiques allemands ont essayé de mettre en évidence des protéines éventuellement modifiées (*Anat. Embryol.* 1998 197,2 : 105-24). Ce travail a été réalisé à la fois sur des fœtus trisomiques 21 et sur des fœtus de souris trisomiques 16 (modèles de la trisomie 21). Les auteurs ont trouvé que dans les deux cas il y avait modification de glycosaminoglycane de la matrice extracellulaire de la peau. Ceci constitue à mes yeux une démarche scientifique très intéressante qui permet de partir d'une observation clinique de comprendre les modifications biochimiques de la peau des fœtus trisomiques 21 et des fœtus de souris trisomiques 16.

De telles démarches pour d'autres signes cliniques apporteront sans nul doute des progrès fondamentaux et thérapeutiques substantiels.

J. London

Courrier des lecteurs

Nous présentons ici quelques extraits de la lettre que Monsieur M. Barbieux, frère et tuteur d'un homme trisomique 21 âgé de 58 ans nous a adressée.

"Après l'émission de Mme Salvador et du billet d'Alain Rollat "le monde de Lea" (le Monde du 26/09/98) on peut s'interroger sur le fait qu'il y a en quelque sorte une désinformation sur la trisomie 21. En effet les cas évoqués lors de l'émission concernent des cas particuliers assez exceptionnels

Pourquoi ne pas avoir évoqué le devenir des cas communément rencontrés dans les Foyers Occupationnels de Vie où se pratique un soutien palliatif essentiellement psychique depuis la majorité jusqu'à soixante ans ?...

Pourquoi ne pas avoir évoqué les perturbations possibles provoquées par la présence d'un handicapé mental au sein d'une fratrie ?...

Pourquoi avoir retenu les commentaires de l'environnement médical entretenant une tendance au refus de l'I.T.G.(Interruption Thérapeutique de Grossesse)?...

Tous les intervenants aux différents débats et manifestations médiatiques consacrés à la trisomie 21 ne seront plus là, pour constater les dérives dues à certaines formes de désinformations, et la banalisation de cette anomalie génétique, c'est quelque part un refus de porter secours à une personne en danger de détresse existentielle.... "

Réponse

Nous remercions Monsieur Barbieux de nous montrer que toutes les personnes trisomiques 21 n'ont pas les mêmes capacités (c'est d'ailleurs le cas dans la population générale!) et que leur vieillissement pose des problèmes spécifiques tant pour eux mêmes que pour leurs proches. Mais je pense, que dans le cas d'une telle maladie, on ne peut pas sauter les étapes. En présentant nos jeunes patients et le combat de tous les jours qu'ils gagnent avec leurs parents, ceci permet à tous et en particulier à nous chercheurs d'aller plus loin, mieux et plus vite. En ce qui concerne l'ITG, l'émission ne montrait pas un environnement médical défavorable. Si pour moi (à titre personnel), l'ITG peut-être une solution pour certains, ce ne peut en aucun cas être une morale de société.

Notre action est de comprendre la trisomie 21 grâce à la recherche fondamentale et appliquée et de travailler pour que toute personne atteinte de trisomie 21, quelque soit son niveau de handicap, vive mieux.

J. London

Madame London a reçu de la jeune Véronique (20 ans) la suite de questions ci-dessous. Nous avons tous été émus et émerveillés, c'est pourquoi nous avons pensé et avec son accord, que nous devions vous en faire part. Si vous vous sentez concernés vous pouvez aussi répondre à cette jeune fille, l'AFRT lui fera suivre votre courrier.

Merci à vous.

1) Imagine que tu es dans la peau d'une trisomique 21, que ferais-tu pour t'en sortir ?

- a) tu pleures ?
- b) tu te défoules ?
- c) tu cherches à te venger ?

2) Tous les soirs tu fais toujours le même cauchemar à cause de ta maladie, quelle est ta réaction ?

- a) tu te sens comme dans une prison ?
- b) tu veux te casser pour t'en sortir ?
- c) tu veux souffrir encore ?

3) Tu te poses toujours la même question qui t'angoisse ?

- a) voudrais-tu guérir et être comme tout le monde ?
- b) ou voudrais-tu t'enfermer dans ton corps ?

4) Si tu réagis et prends conscience de ta différence, est ce que ça reste gravé au fond de toi ?

- a) souffres-tu d'être consciente de ta différence ?
- b) veux-tu garder ta souffrance ?
- c) peux-tu vider tout ce que tu as dans le cœur ?

5) Comment peux-tu exprimer ce que tu ressens ? en parlant ou en bougeant ?

- a) communiquer et vider son cœur ne pas garder tout pour soi ?
- b) faire du théâtre, pleurer sur scène ?
- c) taper sur un coussin ?
- d) dire des gros mots, s'insulter devant un miroir ?
- e) s'isoler et rester dans son coin ?

6) Que représente pour toi une personne atteinte de trisomie 21 ?

- a) tu me rejetes parce que je suis différente des autres ?
- b) tu me gardes et acceptes ce que je suis ? Si oui, dis-moi pourquoi ?

VERONIQUE

**Chers adhérents,
Nous arrivons vers la fin de l'année 1998.
Nous avons besoin de votre soutien, nous ne sommes rien sans vous.
Vous voudrez bien vérifier que vous êtes à jour de votre cotisation.
Faites adhérer vos proches
Un grand merci.**



La vie de l'association

• Nous avons été sollicités au mois d'Août par Radio France International au sujet d'un article sur le dépistage de la trisomie 21 par échographie publié dans la revue scientifique Lancet et dont nous nous faisons l'écho dans ce bulletin.

• Les Nouvelles du Chromosome 21 ont été citées dans " Alzheimer Actualités " éditée par la Fondation Ipsen pour la Recherche Thérapeutique. Nous avons dans notre précédent numéro rendu compte d'un travail réalisé par le Dr. Silverman aux Etats Unis sur la trisomie 21 et la Maladie d'Alzheimer. Ceci nous a valu plusieurs contacts très intéressants en particulier avec le médecin responsable de la Fondation Anne de Gaulle.

• Nous participons aux Rencontres Européennes sur " l'Insertion Sociale et Professionnelle des personnes handicapées mentales dont les personnes porteuses d'une trisomie 21 ", organisées par l'Association TEAM, créée et animée par notre ami JP Fourquié. Celles-ci se tiennent à Rouen, les 16 et 17 Octobre 1998. Nous ne manquerons pas de vous en rapporter l'essentiel dans notre prochain numéro.

• On nous signale la parution aux Editions Josette Lyon d'un ouvrage " Comment vivre avec un enfant trisomique " par Françoise Lejeune-Phélipot, psychologue clinicienne qui exerce depuis dix ans en Institut Médico-Pédagogique et en Centre d'Aide par le Travail (CAT) auprès d'enfants et d'adultes trisomiques. Ce livre guide les parents, de la naissance de l'enfant à l'âge adulte, pour se comporter au mieux du point de vue pratique.

• A propos de l'émission Savoir Plus Santé sur la " Trisomie 21 : un Choix " de Martine Salvador sur France 2 le 26-09-98 à 13H45. Nous avons trouvé l'émission très bonne, évoquant sans retenue la plupart des aspects concernant la venue au foyer d'un enfant atteint de trisomie 21. On peut toujours regretter que certains problèmes aient été passés sous silence et que l'on montre toujours les cas " les moins dérangeants ". Cependant on ne peut que féliciter les responsables de la série d'émissions Savoir Plus Santé, d'avoir réalisé une émission de cette qualité et si proche de la souffrance éprouvée par les personnes atteintes de trisomies 21 et leurs familles.

LE BUREAU DE L'AFRT SOUHAITE TRÈS VIVEMENT RENFORCER SES EFFECTIFS.

Il recherche parmi ses adhérents et sympathisants, une personne habitant la Région parisienne qui pourrait consacrer quelques heures par mois à des travaux de secrétariat, à des démarches administratives, à des réunions et à la promotion de l'AFRT...
Le secrétaire général se tient à la disposition de toutes les bonnes volontés qui souhaiteraient obtenir des explications complémentaires avant de faire acte de candidature (M. Chastel : 0143743897)

Bureau de l'AFRT

PRÉSIDENTE : Mme LONDON

6, rue César Franck 75015 PARIS

Tél. personnel : 01 43 06 55 53

professionnel : 01 40 61 56 93

VICE-PRÉSIDENTES :

Mme KAMOUN

26, rue de Chartres, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE

Tél. : 01 47 22 80 97

Mme le Dr. LEROUX

7, rue Porche Fontaine, 94 370 SUCY-EN-BRIE

Tél. personnel : 01 45 90 49 36

professionnel : 01 44 49 51 62

Mme PEYRALADE-LELIEVRE

55, rue Servan, 75011 PARIS

Tél. : 01 48 06 76 94

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL : M. CHASTEL

4, rue Daumesnil, 94300 VINCENNES

Tél. : 01 43 74 38 97

TRÉSORIÈRE : Mme KAMOUN

26, rue de Chartres, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE

Tél. : 01 47 22 80 97

MEMBRES :

Mme CASANOVA

228, rue Lecourbe, 75015 PARIS

Mme LUCIEN

74, route de la Reine, 92100 BOULOGNE BILLANCOURT

Mme VIDAILLAC

74, avenue Charles de Gaulle, 78650 BEYNES

Délégués Régionaux

ALSACE : Mme DOUVIER

22, Amiral Ronach, 67640 FEGERSCHEIM

AQUITAINE : M. MORCH

Lieu dit Cantaloube, 31850 MONDOUZIL

AUDE : Mme DAUVERGNE

32, rue Jean Jaures, 11300 LIMOUS

AUVERGNE : M. BOUSQUET

12, Chemin des Barelles, 63119 CHATEAUGAY

BRETAGNE : M. et Mme BOLLET

30 rue de Ker Yol Kerlir, 56270 PLOEMEUR

EST : M. le Dr. DEXPERT

1 avenue Victor Hugo, 52000 CHAUMONT

MIDI : Mme de TARLE

Mas d'Artaud, 13103 SAINT-ETIENNE-DU-GRES

PAYS DE LOIRE : Mme le Dr. BOCENO

Plâteau Technique, Hôtel Dieu, 44035 NANTES

PROVENCE : Mme FABRE GRENET

61 Bd. Perier, 13008 MARSEILLE

SAVOIE : Dr LESPINASSE

885, route de Chanaze, 73000 BARBERAZ

LA REUNION : Mme SIBOUT

Hôpital d'enfants - 60, rue Bertin, 97400 SAINT-DENIS LA REUNION