



Rapport d'activités 2006

Etaients présents :

Membres du bureau : F. DUPUY (Président), S. et J. BAUDIN,

Nombre d'adhérents présents : 15 (dont quatre familles)

Nombre de procuration ou pouvoirs enregistrés : 163

Ordre du jour :

- Rapport d'activité et financier de l'année 2005 :
- Récits du raid 2006 de David Tonnelé.
- Retour sur la journée du 30 mai 2006.
- Point avec le Dr. Sigaudy sur la voie des MAP-Kinases.
- Echanges avec les personnes présentes :
- Election du Bureau - point sur l'appel à candidature.
- Questions diverses.

Rapport moral

François DUPUY, en sa qualité de Président, ouvre la séance. Pour la première fois, nous mettons en application la modification du calendrier de la date de l'Assemblée Générale en milieu d'année avec un arrêté des comptes au 31 décembre comme il en a été décidé lors de notre dernière rencontre. Un point est fait sur le nombre d'adhérents : L'association compte, dans sa sixième année, 390 membres pour environ 850 contacts ayant adhéré au moins une fois depuis sa création et auxquels nous continuons d'envoyer systématiquement les courriers. L'AFSCostello, c'est aujourd'hui une présence active et un engagement dans divers domaines :

Évènementiel : avec cette année la traversée de L'Italie de David Tonnelé au profit de l'association :

Parti de La Valette sur l'île de Malte, remontant l'Italie pour arriver à Aix-en-Provence, soit environ 2300 kms parcourus en rollers, c'est le raid que David Tonnelé, sapeur-pompier professionnel de Bordeaux, a entrepris depuis le début du mois de mai et qui s'est terminé le 15 juin 2006 à Aix-en-Provence associant son aventure à la cause de l'AFS Costello. Tout au long de son parcours, David a été accueilli par des familles Italiennes puis Françaises (Cefalu en Sicile, Milan, Rimini, Toulon et Aix-en-Provence), chacune d'entre elles concernées par le syndrome de Costello ou le syndrome CFC. Chaque étape a été marquée par des manifestations chaleureuses organisées sur place ; à Milan, une grande kermesse a eu lieu avec démonstration de rollers, participation des pompiers Italiens, activités sportives, tombola, repas... A Toulon et Aix en Provence, les différentes écoles et I.M.E. des enfants concernés par la maladie, ont accueilli David après l'avoir suivi à distance, tout au long de son périple, à travers un travail pédagogique réalisé en collaboration avec les enseignants. Les médias ont couvert l'évènement, l'occasion de reportages télévisés réalisés dans le Var et en Italie, de vidéos et de nombreux articles et interviews.

Social : avec notre participation sur Bordeaux au 2ième Congrès Européen « Handicap et Petite Enfance » les 15 et 16 septembre 2006 à l'Université de Bordeaux II. L'AFSCostello a été sollicitée pour témoigner à ce colloque sur « l'accueil des jeunes enfants porteurs de handicap et de leurs familles dans les établissements de la petite enfance ». Anne Marie Messier (Canada) et Isabelle Mars (Pays Bas), deux familles concernées et Armand Bottani, généticien (Suisse) accompagné de 2 personnes engagées dans

des structures équivalentes en Suisse, ont répondu présents pour animer une table ronde sur le thème « parcours familiaux et politiques locales ».

Médical : avec le colloque du 30 mai 2006 sur Bordeaux :

Sur le plan de la recherche, la mise en place d'un Comité scientifique et médical proposé par le Professeur Didier Lacombe en octobre 2005 a conduit quelques mois plus tard, le 30 mai 2006, à un colloque en région Bordelaise au Château Pey La Tour à Salleboeuf près de Bordeaux, réunissant 23 médecins et chercheurs* de différentes spécialités qui ont mis en commun l'état actuel de leur connaissance.

Au programme de la matinée, comptes rendus des études réalisées auprès des enfants lors des précédentes réunions avec un rappel des caractéristiques générales du syndrome de Costello (Docteur M.A. Delrue) suivi d'un point de situation sur les différentes voies de recherches utilisées et/ou analysées.

Un état des lieux des mutations (Professeur B. Arveiler) : en partant de l'hypothèse d'un gène candidat dans une zone préférentielle : la famille HRAS (Nras, Kras et Hras) et la mise en évidence d'une mutation d'un des gènes Hras, responsable du syndrome de Costello. Les analyses des patients, pour lesquels le diagnostic clinique a été confirmé mais dont la mutation n'est pas présente, seront envoyées sur l'hôpital Robert Debré pour analyse et recherche de syndromes différentiels (Cardiofaciocutané, Noonan). L'intérêt diagnostique repose sur une confirmation de la maladie plus précoce par analyse moléculaire (principe utilisé de séquençage) et un diagnostic prénatal possible.

Les voies de MAP kinases (Professeur A. Verloes) a étudié des voies de signalisation (les Map kinases) impliquées dans la transduction de signaux. Les anomalies du développement interviennent dans la transmission des informations : les cellules communiquent entre elles et font passer ces informations par une voie de circulation : la voie RAS Map Kinases ; l'information arrive sur un récepteur (protéine fichée dans les membranes cellulaires) qui fixe le message, c'est le principe d'activation.

A l'hôpital Robert Debré, le travail de recherche met en évidence la présence de mutations dans différentes zones (HRAS, KRAS, BRAF et MEK) suivant les différents cas de syndromes associés (CFC, Costello et Noonan). Dans l'avenir, il est proposé de fusionner les questionnaires des différents syndromes CFC, Costello et Noonan et de synthétiser les données. Une méthodologie clinique est à mettre en place.

L'utilisation de molécules pharmacologiques dans la voie des MAP kinases (Docteur S Sigaudy). Exposé sur les différents procédés utilisés dans la compréhension de la maladie dans un but thérapeutique.

Les aspects somatiques (F Radvani). Exposé sur les études comparatives entre différentes tumeurs. Les voies de recherches Hras sont utilisées depuis plusieurs années dans la recherche sur le cancer. Des patients atteints du syndrome de Costello peuvent développer certaines tumeurs bénignes ou malignes d'où l'intérêt dans ce domaine de bénéficier de l'avancée de ces recherches.

Au cours de l'après-midi, différents aspects de la maladie ont été décrits dans les disciplines suivantes (aspects psycho-comportementaux, ophtalmologiques, dermatologiques, cardiologiques, gastro-entérologie, orthopédiques, anomalie du sommeil et aspect dentaire) selon les observations faites sur les patients lors des rencontres organisées sur Moulereys, Marseille et Bordeaux. Une demande sera faite, dans la mesure du possible, auprès des médecins pour qu'une synthèse soit systématiquement rédigée afin que chaque famille puisse en être informé. Les premières études ont déjà été transmises. Les membres de l'association présents lors de cette réunion ont souligné, une fois de plus, le caractère chaleureux de la rencontre grâce à l'implication du corps médical, à sa disponibilité et pour la recherche à une volonté commune de s'orienter vers le même but.

* Étaient présents : le Pr. Alain Verloes, généticien à l'hôpital Robert Debré à Paris, travaille aussi sur le syndrome de Noonan et sur le syndrome CFC, et Madame Hélène Cave, généticienne, Hôpital Robert Debré Paris, Pr Alain Taieb : dermatologie, Dr Cédric Galera : aspect psycho-comportementaux, Mlle Kattalin Etchegoyen : orthophoniste - Bordeaux, Mme Emmanuelle Taupiac : neuropsychologue - Bordeaux, Mme Eva Toussaint : psychologue - Bordeaux, Sonia Freys, Dr Philip, Etude du sommeil Bordeaux, Pr. Didier Lacombe : généticien au CHU de Bordeaux, Dr. Sabine Sigaudy : généticienne au

ASSOCIATION FRANCAISE DES SYNDROMES DE COSTELLO ET CFC

CHU de la Timone à Marseille, Pr. Benoît Arveiler : généticien, biologiste à l'Université de Bordeaux
2, Dr Armand Bottani : généticien sur Genève, Dr Radvanyi : institut Curie Paris, Dr JB Thambo :
cardiologue CHU Ht Lévêque, Bordeaux, Dr Frédéric Pfliger : Docteur en Orthopédie, Clinique du
Tondu, Bordeaux, Dr. Bruno Mortemousque : Docteur en ophtalmologie, C.H.U. Pellegrin, Bordeaux, Dr
Didier Griffiths : dentiste au CHU de Bordeaux, Marie Ange Delrue, généticienne -Bordeaux, Thierry
Lamireau : gastro enterologue –Bordeaux.

Au-delà de cette actualité, François DUPUY commente ce début d'année très lourd d'événements pour
l'association qui amène les familles, à l'origine de l'association, et celles qui les ont rejointes, à réaffirmer
leur orientation et leur engagement avec un nouveau bureau élargi, une redistribution des tâches et une
répartition des actions à mener pour préparer l'avenir. Un courrier d'appel à candidature pour les
différents postes du Bureau avait été adressé à chaque famille, afin de rappeler aussi la définition d'une
association

« Regroupement de personnes qui décident de mettre en commun des moyens pour poursuivre un but
commun ».

Dans le même temps et grâce aux avancées médicales, la confirmation du syndrome CFC chez certains
enfants jusqu'alors diagnostiqués Costello a relancé le débat sur les attentes des familles auprès de
l'association, son engagement et ses orientations à savoir que les voies de recherches sont quasi
identiques dans les deux syndromes.

Ces sujets ont été longuement discutés depuis plusieurs mois entre familles, entre amis et avec des
médecins (merci pour leur écoute objective) qui nous amène à faire le constat de la progression constante
de l'activité de l'association, de la réussite des rencontres organisées, de l'existence d'un véritable réseau
qui s'est tissé depuis la création de l'association, de son étroite collaboration avec la recherche. Grâce à
un comité médical et à une équipe de chercheurs dans le domaine de la petite enfance très actifs, nous
faisons de la recherche une orientation et un engagement prioritaire au service des familles dont l'enfant
est atteint de la maladie, pour poursuivre l'engagement des familles dont l'enfant nous a quitté et pour ces
familles dont les enfants sont à venir.

Nous avons donc acté en assemblée générale :

**D'intégrer les recherches sur le syndrome CFC à celle du syndrome de Costello dans les activités de
l'association compte tenu des voies de recherches similaires.** Cela impliquerait peut être de rebaptiser
l'AFSCostello et/ou de modifier les statuts. Nous nous laissons du temps afin de réunir des compléments
d'informations juridiques.

La constitution du nouveau Bureau :

- François DUPUY - Président
- Jérôme BAUDIN – Vice-Président
- Frédéric GUERIN -Trésorier
- Fabrice MANTEL – administrateur Webmaster.
- Séverine SAUCET – Secrétaire

L'organisation du site Internet reste notre préoccupation et représente un outil d'information essentiel à
grande dimension. Les propositions faites jusqu'à présent n'ayant pas abouti, Fabrice MANTEL se
charge de superviser le projet. Toutes les aides extérieures sont les bienvenues.

En question diverses :

- L'association a été sollicitée pour aider les contacts Italiens à se fédérer entre eux. Nous nous félicitons
des relations amicales établies avec les familles Italiennes lors des rencontres ou par courrier, la langue
reste un barrage évident mais le passage de David démontre que les liens existent bien. L'association se
tient à disposition pour toute aide éventuelle pour les aider à créer une association Italienne et continuer à
faire la liaison par l'intermédiaire de nos interprètes bénévoles, la traduction de documents et la
collaboration entre généticiens voire entre laboratoires.

- En ce qui concerne le Canada Francophone, seules quelques cinq à six familles ont été recensées et
souhaiteraient rester avec nous.

- En attendant que le « Petit Journal » soit disponible sur le Web, il continuera d'exister sur papier tant
qu'il sera plébiscité par ses lecteurs ; sa date de parution, au second semestre pour équilibrer les envois.

Rapport financier

Le compte d'exploitation 2005, envoyé à tous les adhérents est commenté : la rencontre de Peyriguere a nécessité des dépenses conséquentes (hébergement, transport et autres) qui se sont bien équilibrées grâce au soutien de nos partenaires financiers (Caisse d'épargne, BNP Paribas, Fondation Groupama et Conseil Régional d'Aquitaine).

- Parmi les décisions prises et votées lors de la dernière Assemblée générale en octobre 2005, L'association a décidé de participer financièrement (à hauteur de 30000 euros) aux projets de recherches qui seraient proposés par le comité scientifique affirmant ainsi la volonté de chacun de travailler en étroite collaboration. L'investissement dans une souris transgénique (dont les gènes seraient modifiés artificiellement) a été décidé lors de la réunion du 30 mai, ce qui deviendrait un outil de référence dans l'étude et dans la compréhension de la maladie.

- le livret envisagé l'an passé en Assemblée Générale et à usage de tous les CHU a été budgété sur l'exercice 2006. Le travail de pagination et de rédaction n'a pas débuté et nécessite du temps.

Le bilan moral et financier de l'association est voté à l'unanimité.

Présente lors du colloque du 30 mai 2006 à Bordeaux, le docteur Sabine SIGAUDY nous a fait l'amitié de se déplacer sur Aix en Provence lors de notre Assemblée générale afin de présenter une synthèse sur les travaux de cette journée que nous présentons ci-dessous.

Les voies de signalisation :

La transmission des informations entre les cellules se fait par l'intermédiaire de différentes voies de signalisation. Le signal, en se fixant sur un récepteur membranaire déclenche une cascade de modifications qui aboutissent au noyau cellulaire pour activer la transcription de certains gènes et leur traduction en protéines. La réponse biologique qui s'ensuit peut conduire la cellule à se différencier, se diviser, arrêter son cycle cellulaire.....

L'altération d'une des protéines impliquées dans la signalisation peut également conduire à l'apparition d'une tumeur. L'une de ces voies de transduction du signal : la voie des RAS- MAP kinase est particulièrement impliquée dans la croissance et de la prolifération cellulaire. Elle fait depuis longtemps l'objet de nombreuses études par les oncologues car des mutations somatiques de différents gènes intervenant dans cette voie sont à l'origine du développement de certains types de tumeurs.

Le syndrome de Costello est une affection rare, de transmission autosomique dominante habituellement sporadique car lié à des mutations de novo. Jusqu'ici son diagnostic reposait uniquement sur des arguments cliniques :

Une histoire naturelle caractéristique en 2 phases successives, la première étant caractérisée par des difficultés d'alimentation majeures

Une dysmorphie faciale

Des anomalies cutanées

Une atteinte cardiaque

Un retard des acquisitions psychomotrices

Un retard staturopondéral

Une personnalité joyeuse et sociable

Des papillomes péri-orificiels

Et un risque tumoral.

Il existe 2 diagnostics différentiels au syndrome de Costello parfois difficiles à exclure chez le petit enfant que sont le syndrome de Noonan et le syndrome cardiofaciocutané.

Le syndrome de Noonan est une affection fréquente de transmission autosomique dominante qui peut prendre un caractère familial. Le tableau clinique comprend parfois des difficultés alimentaires, une dysmorphie faciale semblable, une atteinte cardiaque, un risque d'hémopathie. Il n'existe pas habituellement de retard mental. Des mutations du gène PTPN11 ont été mises en évidence chez environ 50% des patients atteints. Ce gène code pour une protéine Shp2 qui intervient dans la voie des RAS-MAP kinases. Une équipe japonaise devant la similitude phénotypique entre le syndrome de Noonan, le syndrome de Costello et le syndrome cardiofaciocutané a recherché chez des patients porteurs de ces 2 affections des mutations dans des gènes impliqués dans cette même voie.

Ils ont mis en évidence des mutations du gène HRAS chez 12 patients porteurs d'un syndrome de Costello. Depuis ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes : Grip et al, Kerr et al (publications collaborative Manchester, Bordeaux, Marseille). Dans cette dernière étude le diagnostic de syndrome de

Costello est confirmé par l'analyse moléculaire chez 86% des patients. Il s'agit de mutations constitutionnelles activatrices du gène HRAS localisées dans les exons 12 et 13. La mutation G12S représente 80% des mutations. Pour l'instant il n'existe pas de véritables corrélations génotype-phénotype. La mise à disposition du test moléculaire permet donc de confirmer précocement le diagnostic ce qui est particulièrement intéressant lorsqu'il est évoqué chez le très jeune enfant et également de proposer un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures d'un couple ayant déjà un enfant atteint.

Dans le syndrome cardiofaciocutané ont été mises en évidence des mutations des gènes BRAF, KRAS, MEK1 et MEK2.

Plusieurs patients diagnostiqués comme des syndromes de Costello et ne présentant pas de mutation du gène HRAS se sont avérés être porteurs de mutation dans des gènes décrits dans le cardiofaciocutané, témoignant de la grande similitude entre ces 2 affections tant par leur tableau clinique que par leur fréquence. Toutefois à l'heure actuelle il n'est pas rapporté d'excès de tumeur dans le cardiofaciocutané.

Les gènes impliqués dans cette voie de transduction du signal ont été très étudiés depuis de nombreuses années dans le cadre de l'oncogenèse et les syndromes développementaux liés à des mutations de ces gènes : Costello, Noonan, cardiofaciocutanés vont pouvoir maintenant bénéficier des connaissances scientifiques accumulées durant ces années en particulier dans le domaine thérapeutique. En effet, différents traitements ciblant spécifiquement certaines protéines codées par les gènes de cette voie ou ayant une action plus globale sont déjà utilisés régulièrement ou sont dans des essais thérapeutiques en cours. Certaines de ces molécules pourraient faire l'objet l'étude dans le cadre du syndrome de Costello ou du syndrome cardiofaciocutané soit sur des modèles cellulaires soit sur des modèles animaux lorsqu'ils seront disponibles.

Ainsi se clôture la séance.