Association Française des Syndromes Costello & Cardio-Facio-Cutané

7ème rencontre entre médecins et familles

Du 7 au 12 novembre 2011 **Clos du Vivier, Route de Canéjan GRADIGNAN (33170)**

et du 17 au 19 avril 2012 **La Bergerie de Villarceaux CHAUSSY (95710)**

juin 2012

Un 7ème rassemblement de l'association pour s'informer, partager nos différentes expériences et quelques bons moments, réalisé cette fois-ci sur deux périodes. Novembre 2011 avec des séances de tests (nutrition, mémoire, comportement) et des analyses biologiques orientées sur une recherche spécifique au syndrome de Costello pour amorcer les travaux à venir sur des modèles murins. Puis prolongé par une deuxième partie en avril 2012, pour accueillir un plus grand nombre de nouvelles familles concernées par les syndromes de Costello et Cardio-Facio-Cutané.

En novembre 2011, l'établissement du Clos du Vivier en région bordelaise nous a ouvert ses portes pour la 7ieme rencontre organisée par l'association ; une vingtaine de familles dont treize de France, une du Portugal, une des Pays Bas, deux du Canada, une de Belgique et deux d'Espagne se sont rassemblées sur plusieurs jours. Sur vingt familles présentes, 7 venaient pour la première fois.

Lundi 7 novembre :
Accueil des premières familles et installation ; on fait connaissance !

Mardi 8, mercredi 9 et jeudi 10 novembre : pour les enfants atteints du syndrome de Costello

- tests pour recherche de composés spécifiques mis en jeu dans le processus d'alimentation.
- Consultations individuelles:-
  - **ORL** : consultation et questionnaire sur les habitudes alimentaires : Pr. V.Abadie et Mme Gaëlle Lemeur
  - **Génétique** (en groupe pour les généticiens) : Pr.D. Lacombe, Drs S. Sigaudy, E.Burkitt, Y.Capri, A. Bottani.
  - **Dentiste** (D.Griffiths) .

Et selon les âges :
-Bilan Neuropsychologie : Mme Emmanuelle Taupiac,
-Tests d'orthophonie : Mme Sonia Fraysse,
-Tests sur la mémoire : Mme Aline Marighetto

Mercredi après- midi :
Arrivée des autres familles plus concernées par le syndrome CFC

Y. Capri, F. Dupuy et E.Burkitt-Wright

V.Abadie et Lisa

<u>En parallèle des consultations, le mercredi et le jeudi :</u>

- ***Conférence sur l'Oralité*** : Pr. Véronique Abadie
- ***Conférence CFC et autres désordres de la voie RAS*** **:** Drs Y.Capri et Emma Burkitt Wright
- ***Présentation du PNDS*** **sur le syndrome de Costello**: Dr.Sabine Sigaudy

<u>Vendredi 11 novembre :</u>

- **Présentation « *comment parler du syndrome de Costello ou CFC aux enfants* »** *Mme* Eva Toussaint
- **Groupes de paroles autour et avec la fratrie** : Mmes Eva Toussaint et Ségolène Vergoz, Dr. Armand Bottani
- **Echanges avec les parents autour du groupe de parole « fratrie »**, Mmes Eva Toussaint et Ségolène Vergoz, Dr.Armand Bottani

18h : Assemblée Générale
19h30 : Collation en commun

<u>Samedi 12 novembre</u>

Sorties organisées : Visite du centre de Bordeaux et des quais, Visite des caves de St Emilion … départs des premières familles .

PRESENTATION DU PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

Sabine SIGAUDY (CHU La Timone, Marseille)

L'objectif de ce Protocole National de Soins est de décrire pour les professionnels de santé **la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins** d'un patient atteint de syndrome de Costello. Le PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le centre de référence, peut se référer, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec la famille du patient et le médecin-conseil.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de Costello?
- Quels sont les diagnostics différentiels?
- Comment confirmer le diagnostic?
- Quelles sont les malformations associées et complications de ce syndrome, et comment les identifier?
- Quelles sont les modalités de surveillance en particulier des complications cardiaques et tumorales ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge?

Le PNDS consigne des informations précises depuis le tableau clinique à la confirmation par étude moléculaire pour l'annonce du diagnostic jusqu'à la mise en place d'un suivi médical : examens proposés et traitements pharmacologiques et une prise en charge thérapeutique :

1. **Evaluation initiale** : précise le bilan à faire au diagnostic et les différents professionnels impliqués.

2. **Prise en charge thérapeutique** : lutter contre la dénutrition chez le nourrisson, traiter les complications et organiser la prise en charge thérapeutique :

<u>Traitements pharmacologiques</u> :

- Croissance,
- Hyperhidrose et hyperkératose palmo-plantaires,

- En cas d'hypogonadisme, traitement hormonal substitutif,
- Prophylaxie de l'endocardite oslérienne en cas d'atteinte valvulaire cardiaque,
- Antiarythmiques en fonction du trouble du rythme et de sa nature,
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.
-

Autres traitements :

- Nutrition (alimentation entérale continue ou gastrotomie en cas de dénutrition sévère ; chirurgie du reflux gastro-oesophagien),
- Chirurgie cardiaque,
- Orthopédie (attelles précoces pour lutter contre les déformations des extrémités, kinésithérapie, chirurgie en cas de rétraction du tendon d'Achille, traitement de la scoliose),
- Prise en charge des apnées du sommeil,
- Dermatologie (traitement des papillomes cutanés, pédicurie),
- Neurologie,
- Prise en charge des complications tumorales et cardiaques,
- Prise en charge de la déficience intellectuelle,
- Soutien psychologique (enfants, parents, fratrie),
- Soins dentaires.

3. **Suivi** :
   - mise en place de recommandations officielles en français pour la prise en charge spécifique du syndrome de Costello (surveillance tumorale et cardiaque)
   - Protocole de surveillance des patients adultes (impubérisme, surveillance de la minéralisation osseuse, dépistage du Chiari, dépistage des apnées du sommeil) 5

Depuis la première réunion auprès de la H.A.S. (Haute Autorité de Santé) avec le Dr Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles, deux années auront été nécessaires pour la réalisation du PNDS par le groupe de travail :

- Pr Nicole Philip, généticienne, Marseille
- Dr Sabine Sigaudy, généticienne, Marseille
- Pr Didier Lacombe, généticien, Bordeaux
- Dr Marie-Ange Delrue, généticienne, Bordeaux
- Dr Carole Coze, oncologue pédiatre, Marseille
- Dr Frank Bourdeault, oncologue pédiatre Paris
- Pr Alain Fraisse cardiopédiatre, Marseille

La rédaction du PNDS s'est construite d'une part sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible et d'autre part sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés. Le travail est soumis à un groupe de lecture :

- Pr Brigitte Chabrol, neuropédiatre, Marseille
- Dr Collignon, généticien, Toulon
- Brigitte Jarret, psychologue, Marseille
- Dr Jean-Benoit Thambo, cardiopédiatre, Bordeaux
- Mme Séverine Baudin-Saucet (Association Syndromes de Costello et CFC)
- Dr Alice Goldenberg, généticienne, Rouen
- Pr Jean-Luc Jouve, orthopédiste, Marseille
- Dr Serge Ryndzunski, médecin généraliste, Bordeaux
- Dr Patricia Bretones, endocrinologue pédiatre, Lyon

Leurs commentaires sont analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS., qui, complétée par la Liste des Actes et Prestations, sera soumise à l'approbation de la Commission « ALD et qualité du parcours de soins ». Sur sa proposition, le Collège de la H.A.S. valide le PNDS et la LAP, et autorise alors leur diffusion.

Synthèse de l'intervention du Dr BURKITT-WRIGHT : « CFC et autres désordres de la voie RAS »

Petit rappel de génétique : Les gènes sont formés d'ADN. Ces gènes permettent de donner les informations nécessaires au fonctionnement des cellules, des organes et d'un individu. Il existe environ 23.000 gènes chez l'homme. La plupart des gènes conduisent à la fabrication de protéines.

Les protéines sont les unités fonctionnelles de nos cellules (comme des blocs de constructions). Elles peuvent agir seules ou se regrouper pour fonctionner ensemble ou en cascade. Ainsi, les protéines contrôlent les fonctions des cellules (la croissance, la division cellulaire…). **Les kinases** sont des protéines qui contrôlent la signalisation cellulaire, comme les rouages d'une montre qui peuvent être accélérés ou ralentis. De nombreuses autres protéines peuvent interagir avec les kinases pour moduler leur action.

Lorsqu'un gène présente **une mutation** (une modification de sa séquence d'ADN), il peut produire une protéine différente de la protéine normale. Cette protéine différente ou mutée peut avoir une fonction modifiée : soit diminuée, soit augmentée, ou acquérir une fonction différente que celle de la protéine normale.

Les maladies de la voie RAS-MAP Kinase

La voie RAS-MAP Kinase est constituée d'un ensemble complexe de protéines et de kinases qui peuvent contrôler la croissance et la prolifération cellulaire. Les mutations de certains gènes codant les protéines de cette voie conduisent à différentes maladies qui peuvent avoir certains signes cliniques en communs.

Les syndromes de **Noonan**, **Costello**, **Cardio-Facio-Cutané**, des **lentigines multiples**, de **Legius** et la **neurofibromatose de type 1** sont les maladies engendrées par les mutations des gènes de la voie RAS. Ce groupe de maladies était anciennement désigné sous le nom de syndrome Neuro-Cardio-Facio-Cutané mais on préfère actuellement utiliser le terme de **RASopathies**.

Initialement ces maladies ont été décrites par leurs critères cliniques, puis, parfois plus de 30 ans après, le ou les gènes à l'origine de ces maladies ont été découverts. Ainsi, certaines maladies sont entraînées par des mutations d'un seul gène (NF1, Costello), d'autres peuvent être dû à des mutations de différents gènes de le voie RAS (Noonan, CFC).

Voici ci-après quelques précisions sur le (ou les) gène(s) et le phénotype, les caractéristiques principales, de chaque syndrome.

Syndrome de Costello

Il est la conséquence d'une mutation du gène ***HRAS***.

Cliniquement, cette maladie se caractérise par :

- Des difficultés alimentaires sévères
- Des anomalies cardiaques dont la cardiomyopathie
- Des troubles des apprentissages
- Un excès de peau des paumes et des plantes des mains et des pieds
- Un retard de croissance pouvant être accentué par une scoliose
- Un risque tumoral, notamment de rhabdomyosarcome embryonnaire

Syndrome de Noonan

Plusieurs gènes peuvent être à l'origine de ce syndrome. ***PTPN11*** est le gène majeur, il est muté dans environ 50% des cas. 2/3 des patients 3atteints du syndrome de Noonan sont les 1ers individus atteints de leur famille (la mutation génétique est héritée de l'un des parents dans le tiers restant).

Cliniquement, cette maladie se caractérise par :

- Une taille normale à la naissance puis petite d'apparition post-natale
- Des cardiopathies dont la plus caractéristique est la sténose valvulaire pulmonaire mais beaucoup d'autres cardiopathies sont possibles
- Des particularités morphologiques, une cryptorchidie chez les garçons

Syndrome des lentigines multiples

Les gènes impliqués dans ce syndrome sont les mêmes que dans le syndrome de Noonan avec des mutations différentes (***PTPN11***, ***RAF1***, ***BRAF***…)

Cliniquement, cette maladie se caractérise par l'association :

- De lentigines (petites taches cutanées)
- D'anomalie de l'électrocardiogramme (rythme cardiaque)
- De cardiopathie de type sténose valvulaire pulmonaire
- De quelques particularités morphologiques
- De cryptorchidie
- D'un retard de croissance
- De surdité

Neurofibromatose de type 1 (NF1) et syndrome de Legius

Mutation du gène ***NF1*** pour la neurofibromatose, et du gène ***SPRED1*** pour le syndrome de Legius. Ces 2 maladies sont un peu plus éloignées dans le groupe des RASopathies.

Ces 2 pathologies sont caractérisées par des tâches café au lait qui sont isolées dans le syndrome de Legius, et associées à d'autres signes dans la neurofibromatose.

Syndrome Cardio-Facio-Cutané (CFC)

Plusieurs gènes peuvent être à l'origine de ce syndrome. ***BRAF*** est le gène prédominant mais des mutations de ***MEK1***, ***MEK2*** et ***KRAS*** sont possibles. Actuellement ces 4 gènes expliquent 70% des cas de CFC ; dans 30% des cas la cause génétique n'est pas retrouvée… Il reste des gènes à découvrir.

Cliniquement, cette maladie se caractérise par :

- Des difficultés alimentaires et un retard de croissance
- Des cardiopathies de tous types
- Des troubles neurologiques (épilepsie, troubles des apprentissages)
- Des anomalies de la peau et des cheveux

SHOC2 est le dernier gène identifié en date

Récemment un nouveau gène a été décrit dans une forme particulière de syndrome de Noonan : le gène ***SHOC2***. La mutation de ce gène donne un syndrome de Noonan associé à un déficit en hormone de croissance, des difficultés d'apprentissage, des troubles de l'attention et des particularités des cheveux.

Ce nouveau gène, qui fait partie de la voie RAS, a été testé sur la cohorte anglaise des patients adressés pour suspicion de syndrome de Costello ou CFC sans mutation retrouvée dans les gènes connus.

Cette mutation de *SHOC2* a été retrouvée chez 10 individus dont 5 présentaient un tableau clinique de CFC, 3 un tableau clinique de CFC/Noonan et 2 un tableau clinique de Costello.

Expérience anglaise des syndromes Costello et CFC

La prévalence du syndrome de Costello est de 1 pour 381 000. Au Royaume-Uni, seuls 2 centres réalisent le test moléculaire du gène HRAS. La prévalence du syndrome Cardio-Facio-Cutané est inconnue en raison d'une plus grande variabilité de présentation clinique et de la présence de plusieurs gènes.

Il est nécessaire de réaliser des études cliniques pour mieux comprendre l'évolution des patients.

Perspectives

Un séquençage de tout le génome pour découvrir de nouveaux gènes ? à suivre… Le Dr Burkitt-Wright souligne l'importance de la mise en commun des données à l'échelle internationale sur l'évolution de ces patients, en fonction du gène impliqué (lorsqu'il est connu). Car plus la base de données NSEuronet sera fournie, plus les informations seront nombreuses et précises. La création de modèles animaux pourra également être utile notamment pour l'essai des traitements médicamenteux. Pour cela, il est nécessaire d'avoir des évaluations très précises des difficultés des enfants et de les rechercher chez les animaux. Des essais cliniques sont actuellement en cours dans le modèle animal de la Neurofibromatose de type 1 pour trouver des médicaments qui pourraient améliorer l'apprentissage des enfants.

Synthèse de l'intervention du Dr CAPRI

En résumé, voici les caractéristiques cliniques qui ont donné son nom au syndrome CFC :

- **C**ardio : malformation cardiaque
- **F**acio : particularités morphologiques
- **C**utané : anomalie de l'ectoderme (=peau, cheveux, sourcils)

Mais ce syndrome a d'autres manifestations associées, telles que des difficultés alimentaires, un retard psychomoteur, une déficience intellectuelle modérée à sévère, des malformations cérébrales, musculo-squelettiques…

Le Dr CAPRI entreprend une histoire naturelle des patients atteints du syndrome CFC à différentes périodes de leur vie :

En anténatal, il existe peu de signe, parfois excès de liquide amniotique (hydramnios)

A la naissance, les enfants présentent une morphologie parfois reconnaissable et un dépistage de la malformation cardiaque peut être fait.

- ⇨ Ce qui nécessite des bilans cardiologiques et une surveillance cardiologique à vie, et amène à rechercher d'autres malformations.

Lors de leurs premiers jours de vie, les enfants souffrent d'hypotonie et de difficultés alimentaires

Lors de leur petite enfance, sur le plan alimentaire, ils éprouvent des difficultés, un reflux gastro-oesophagien, une stagnation pondérale, et des constipations…

- ⇨ On doit leur apporter un enrichissement/épaississement de l'alimentation, une nutrition par sonde naso-gastrique voire par gastrostomie, et des séances de rééducation/préservation de l'oralité

Sur le plan général, ils souffrent d'infections ORL récurrentes (otites, rhino…) de strabisme, de ptôsis, d'un retard statural, d'une avance pubertaire, de cryptorchidie chez les garçons, ainsi que du développement de problèmes cutanés.

- ⇨ Il faut les soutenir par des consultations auprès de différents spécialistes médicaux : en otho-rhino-laryngologie et ophtalmologue, endocrinologue, dermatologue.

  Et veiller à la prévention de l'endocardite en cas de cardiopathie si l'enfant a des infections récurrentes

Sur le plan neuro-développemental, ils ont un décalage des acquisitions, un retard de développement du langage, et des crises d'épilepsie

- ⇨ Prévoir alors une exploration et une prise en charge précoce par des EEG, IRM cérébrale, une évaluation neuro-psychologique, une évaluation par un neurologue,
- ⇨ Prévoir une prise en charge para-médicale/éducative
  - Psychomotricité, kinésithérapie, orthophonie
  - Soins coordonnés par un CAMSP, un CMP ou un SESSAD
  - Intégration scolaire adaptée à anticiper+++

Avec l'âge, leur évolution se caractérise par une amélioration des troubles digestifs et des problèmes cutanés (sauf l'hyperkératose et l'augmentation du nombre de naevi)

- ⇨ Il faut préparer le changement de la prise en charge pédiatrique vers la prise en charge adulte
- ⇨ Et anticiper l'orientation scolaire et professionnelle.

Quand un conseil génétique doit-il être demandé?

S'il n'y a aucun antécédent de syndrome CFC dans la famille, un conseil génétique n'est pas demandé car les signes en anténatal sont trop peu spécifiques.

en cas d'antécédent de syndrome CFC dans la famille :

- Au sein d'une fratrie

Risque de récurrence très faible
1% théorique lié à une mosaïque germinale
Diagnostic prénatal possible si la mutation de l'enfant atteint est connue

- Pour un patient CFC

Risque de transmission de 50%
Diagnostic prénatal possible si la mutation du parent atteint est connue

En conclusion

Les patients atteints du Syndrome de CFC nécessitent une prise en charge multidisciplinaires, médicale et paramédicale (cardiologue, gastroentérologue, neurologue, ORL, ophtalmologue, dermatologue, chirurgiens, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, psychologue…)

Il faut souligner que le **médecin référent** (pédiatre, médecin traitant +++) joue un rôle très important de coordination, mais cette coordination repose aussi beaucoup sur les parents. Le **généticien** intervient dans l'établissement du diagnostic moléculaire, mais il faut **revenir vers le généticien pour un conseil** et pour **le suivi de l'évolution des patients**, par une consultation tous les ans ou tous les 2 ans.

Rq : ces indications de prise en charge n'ont rien de recommandations officielles ! Il est important que les familles soient guidées par leur médecin référent qui pourra juger, en fonction de l'examen clinique et de l'état de santé de l'enfant de la nécessité de réaliser les examens complémentaires et les consultations spécialisées cités dans ce document qui n'est par ailleurs pas exhaustif.

Comment parler aux enfants du syndrome de Costello, du syndrome CFC , de la maladie en général ou de l'handicap ?

Eva TOUSSAINT, psychologue, Bordeaux. Quelques notes prises au vol …

Eva Toussaint commence par se poser la question et interroge son auditoire : ce thème a été abordé plusieurs fois en l'espace de 10 ans, pour quelles raisons lui a-t-on demandé d'intervenir de nouveau sur ce sujet ?
Cela voudrait dire peut être que les réponses précédentes n'ont pas été assez claires ? Cela peut vouloir dire aussi que la demande est toujours pertinente parce que les fratries grandissent. Auparavant la démarche émanait plutôt des parents, aujourd'hui ce sont les enfants qui, devenus plus grands, les questionnent en quête de réponses.

Justement que faut il dire ? Et est-il besoin de tout dire ?

On pense d'abord à la fratrie et non à ce que cela renvoie ; au souhait qu'ils s'épanouissent le mieux possible malgré un quotidien confronté à l'handicap mais le dialogue sur ce sujet renvoie forcement aux émotions qu'elles suscitent. Les parents ne sont pas tous dans la même capacité de canaliser cette émotion.

A quel âge comprend-on ?

Faut-il laisser l'enfant découvrir l'univers atypique qui l'entoure ou faut-il l'informer avant de le lui en parler ?
Face à ces interrogations, le psychologue est sollicité pour en parler alors que certains parents connaissent déjà les réponses. Ils ont besoin d'un intermédiaire professionnel pour les aider dans leur difficulté à les exprimer.

De quoi ont-ils peur ? Ils craignent d'abord de mal faire, de ne pas savoir comment faire, ne pas assez dire ou de mal dire tout simplement. Il est essentiel d'apprendre à dire les choses en respectant des temps de pause.
Ne rien dire peut être une solution pour les parents, mais ne rien dire ne sert à rien. En s'exprimant, la parole inscrit quelque chose.

Pouvoir délivrer ses émotions est important.

Attention aux poids des mots qui marquent comme une sentence, le poids des mots qui restent comme une empreinte, mais attention à ne jamais rien dire.

Il n'existe pas de bonne façon de dire, pas de recette magique : les enfants attendent des réponses claires, et pour cela il faut d'abord être clair avec soi- même, avec eux-mêmes, et entendre que les enfants ne veulent pas spécialement tout savoir.

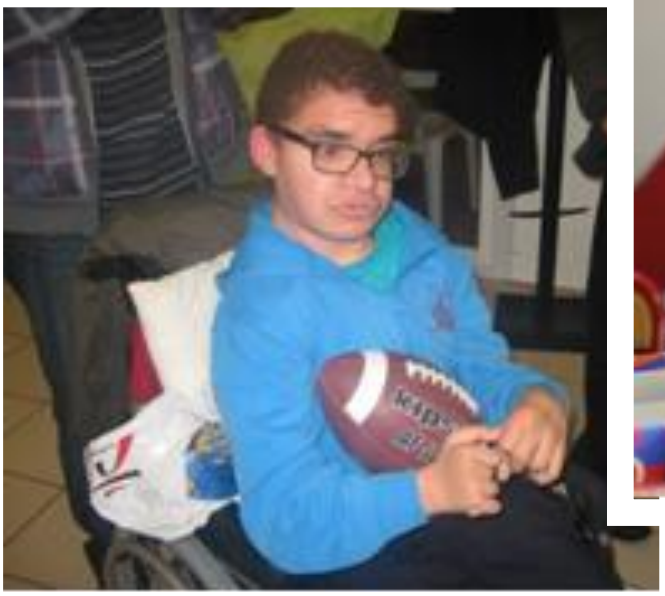
Les bonnes choses c'est de dire des mots vrais : des mots qui correspondent au sens vrai de ce que l'on veut expliquer :
A propos de la Mort : dire qu'il est parti…c'est supposer qu'il peut revenir,
A propos de l'Handicap : dire il est différent…ne répond pas à la question car tout le monde est différent.

Réfléchir à ce que l'on souhaite leur dire,
Leur parler d'une manière simple,
On peut dire qu'on ne sait pas,
Pas de grand discours,
On peut dire qu'on ne se sent pas capables, on fait alors intervenir des tiers (familles, amis, etc…),
Le moment choisi : quel sera le bon moment ?
L'envie de parler doit être une prise de conscience positive sur le handicap,
Il ne s'agit pas de blesser, ni de diminuer quelqu'un ou d'enfermer une personne sous une étiquette.

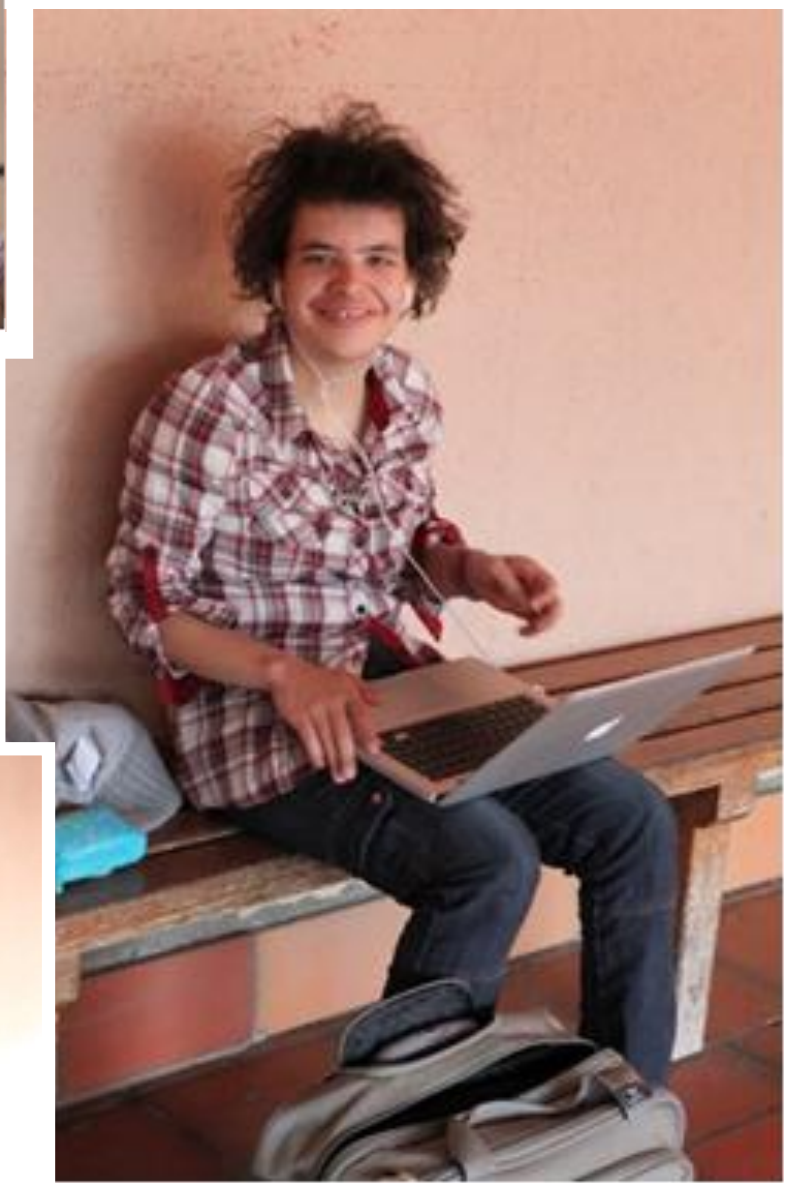
Pour les plus jeunes, on peut découvrir qu'à partir d'une situation, ils imaginent plein de choses. Le handicap n'a pas le même ressenti quel que soit l'âge. Le jeune enfant n'éprouve pas la situation comme pourrait la subir l'adulte. Possibilité d'un dialogue de sourd : l'enfant handicapé arrive à faire des choses avec sa fratrie plutôt qu'avec ses parents. Dans d'autres cas la fratrie reproduit les attitudes ou gestes de leur frère ou sœur handicapé pour tester ce qu'ils font en permanence.
La période devient plus difficile quand celui qui naît après dépasse l'enfant handicapé dans ses acquisitions.
A l'adolescence, il arrive que la fratrie vive très mal l'idée d'avoir un frère ou une sœur handicapé(e). Ils ne supportent pas les critiques formulées par les autres, même s'ils sont capables de penser la même chose.

En clôture de l'intervention, les questions se pressent autour de la parole, de sa difficulté de l'exprimer, de ses codes d'interprétation selon les situations et les personnes ……:

- *« Tout ce qui est différent de soi dérange, fascine »*
- *« Y a-t-il une intégration différente selon les communes, les pays, la culture »*
- *« L'intégration est un désir de parents avant tout »*
- *« L'intégration c'est bien pour les autres, cela éduque les enfants ordinaires mais l'enfant handicapé préfère parfois une intégration en établissement adapté dans lequel il se sent valorisé »*
- *« A l'adolescence, on présage de l'avenir de l'enfant »*
- *« Expliquer qu'on ne remplace pas les parents dans certaines situations »*



STREET



Escapade à Bordeaux

La deuxième partie de ce 7ème rassemblement des familles s'est déroulée en région parisienne à Chaussy à la Bergerie de Villarceaux.du 17 au 19 avril 2012

Elle n'était pas réservée aux parisiens et nous avons eu des familles de la région de Clermont-Ferrand, des Vosges, de la région de Chambéry, de Lille, et quelques familles parisiennes ; 6 familles étaient là pour la première fois !

Belle deuxième partie organisée par Pascal LECONTE. Bravo Pascal !

Au cours de cette deuxième partie de cette 7ème rencontre nous avons pu approfondir nos connaissances sur les Rasopathies, comprendre la complexité de la voie RAS/MAPK, mesurer les différents signes plus ou moins distinctifs de ses syndromes, connaître les axes de travail des cliniciens et des chercheurs dans le monde, revoir les différentes

structures pour accompagner la prise en charge de nos enfants…. Beaucoup d'informations reçues donc. Mais ce rassemblement a aussi confirmé que ces journées sont l'occasion d'échanges et de rapprochements. Il a témoigné pour chaque participant d'un réel plaisir à se revoir, à passer du bon temps ensemble, à se poser des questions, à confronter nos expériences. Là au moins on est tous pareils.

Parents, enfants, amis, mais aussi les frères et les sœurs semblent s'être bien amusés, autour de parties de cartes, de séances de coloriage, d'une sollicitation très officielle à faire les clowns, et d'une promenade en ânes. Il faudra peut-être penser à organiser une activité spécifiquement pour les frères et les sœurs la prochaine fois. Qu'en pensez-vous ? Si vous avez des idées, faites nous les parvenir.

Une rapide synthèse:

La journée du mardi a débuté par **l'accueil des familles**, puis s'est **poursuivie par un tour de table qui a bien situé chacun puis par l'intervention très simple et très appréciée du Pr Alain VERLOES**, responsable du service génétique à l'hôpital R. Debré. Son intervention s'est terminée par des **consultations individuelles** de 18h à 21 h.

Nehla GHEDIRA, **étudiante tunisienne en génétique** en stage avec le Pr Hélène CAVE, équipe du Pr Verloes, a commencé la journée de **mercredi** par une **présentation générale sur les rasopathies**. Le **Dr Perrin**, pédiatre et généticienne, a ensuite enchainé sur **la prise en charge des maladies rares**, ainsi que leur détection précoce. **L'après-midi animée par le Dr Hernandez**, psychologue, a été réservée à **un groupe de paroles**, chacun pouvant parler de son expérience, des problèmes rencontrés et de la façon dont on peut les résoudre/surpasser.

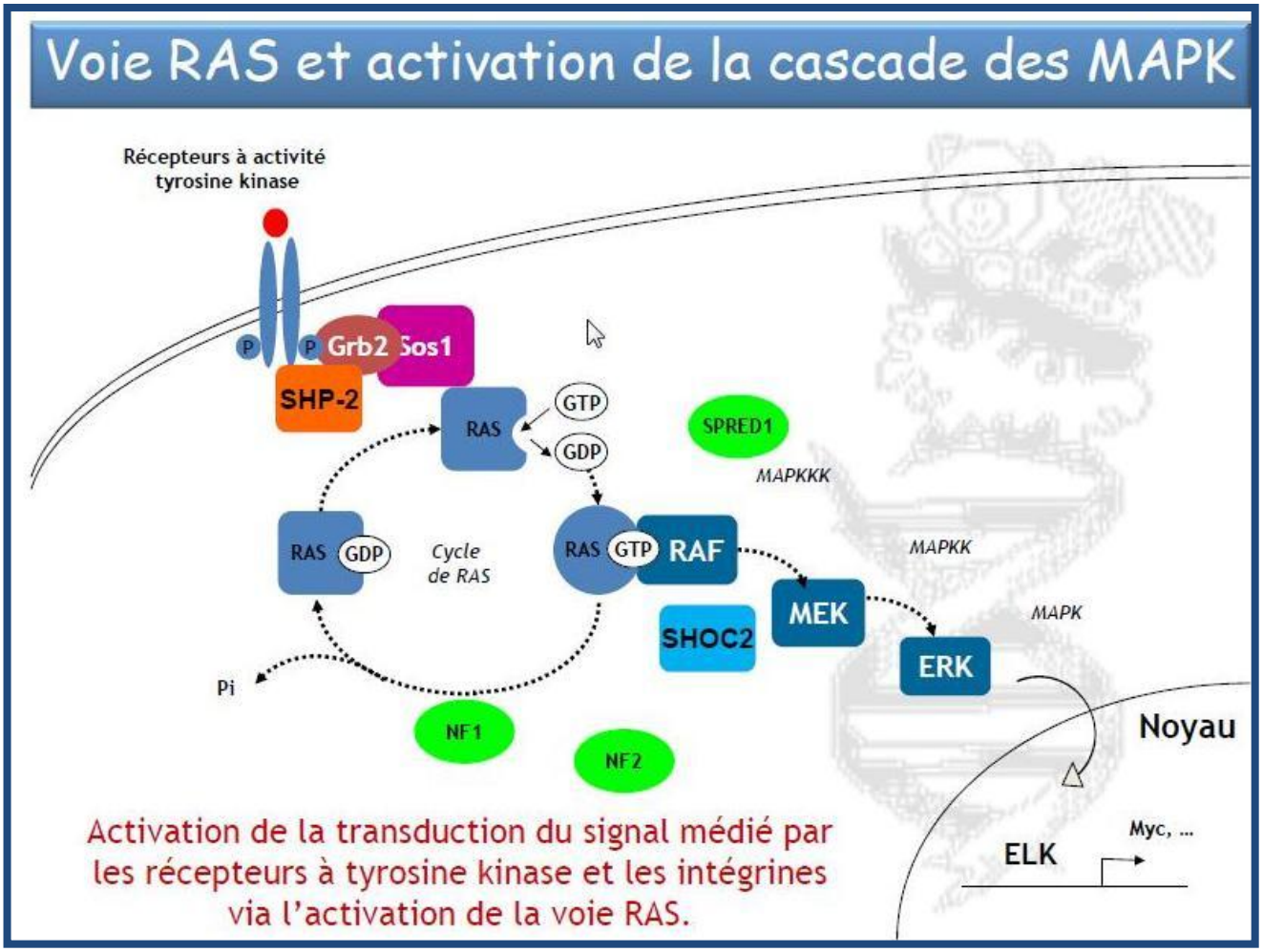
La journée du mercredi s'est terminée par un **atelier clown**, animé par **Marie-Claude Destrée**, de l'association **Zigonez** et a permis à tous de se détendre un peu après ces 2 journées bien remplies.

Quant au **jeudi**, il a été vraiment **ludique** avec **les ânes de Longuesse** le matin: la météo, bien que fraîche, nous a laissé un petit répit. L'après-midi a permis aux quelques familles qui étaient restées de **visiter les jardins du château de Villarceaux**. Là encore, nous sommes passés entre les gouttes.

Synthèse de l'intervention du Pr Alain VERLOES « La voie RAS/MAPK & anomalies du développement – Alain Verloes et Hélène Cavé »

Le Professeur Alain Verloes a entamé la rencontre à l'aide d'une présentation réalisée pour ses internes bâtie avec le Docteur Hélène Cavé de l'hôpital Robert DEBRE. Le Professeur Alain Verloes s'est appliqué à se présenter en tant que pédiatre généticien, en appuyant sur « pédiatre » et sur son souhait d'apporter l'éclairage attendu et de tenter de répondre à toute interrogation, dans la limite des connaissances actuelles, lors de cette séance mais aussi en consacrant un temps d'échange privilégié avec chaque famille après la présentation commune. Un rapide tour des présents, dont plus de la moitié était là pour la première fois, nous a permis de commencer à nous connaitre et de préciser le contexte de notre venue au rassemblement : besoin urgent d'information et de précisions suite à l'annonce récente du diagnostic, ou, après une overdose de recherches sur internet et après une pause, le besoin de revenir plus posément, s'informer et recueillir des retours d'expériences par un contact direct avec les familles et les professionnels invités.

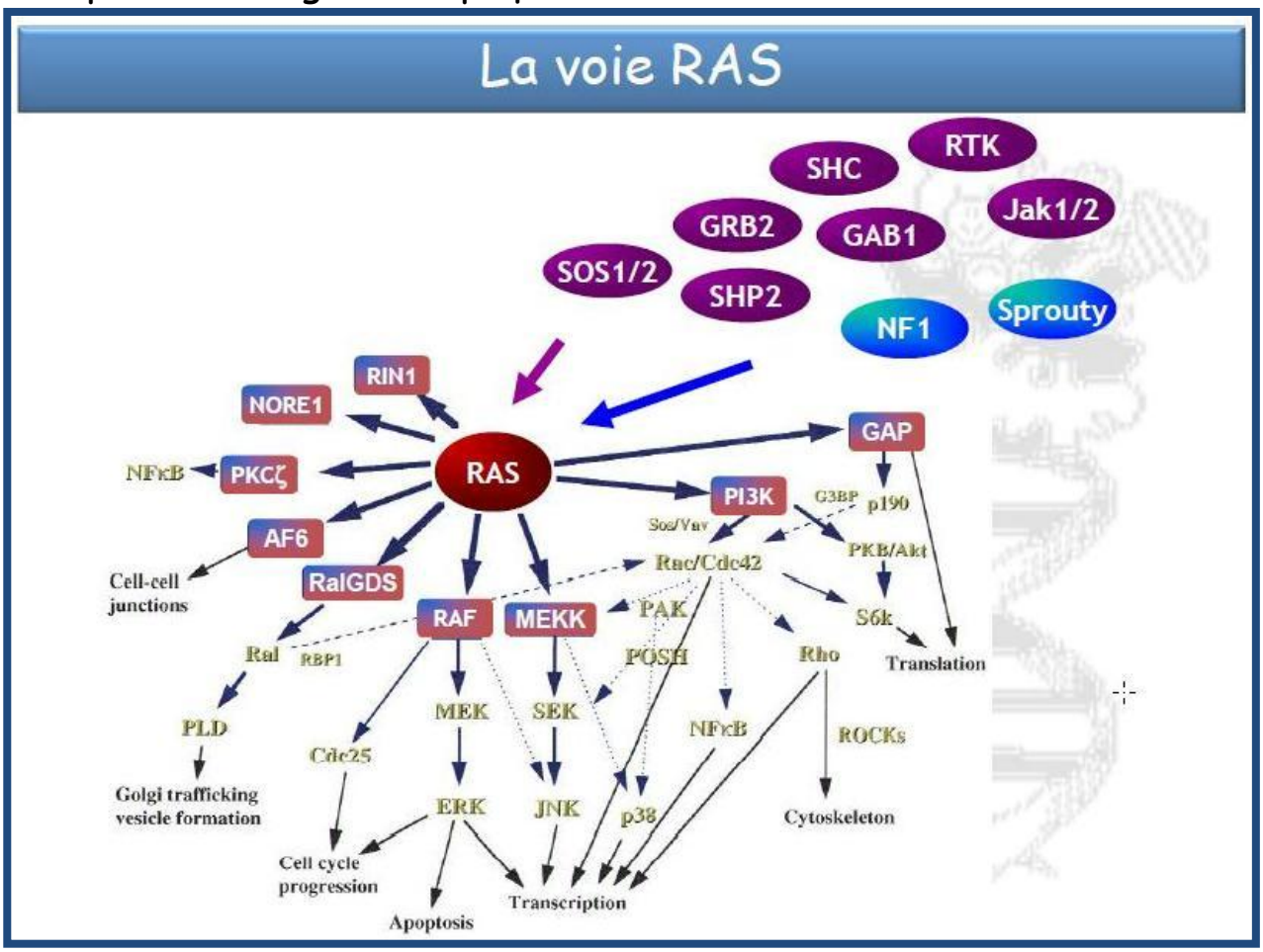
Des syndromes connus depuis 1966 une identification récente : la voie de signalisation défaillante



Le Professeur Alain VERLOES nous présente un schéma assez clair de la chaîne de la voie RAS agissant entre la membrane de la cellule et son noyau, qui est responsable de la communication intracellulaire pour réguler la prolifération des cellules, leur survie, leur migration et leur différenciation.

En termes biologiques, les cellules constituent un organisme coordonné par cette voie. Pour se parler entre elles, un message doit passer de l'une à l'autre mais comme il est soluble dans l'eau, il ne passe pas à travers la membrane, mais via des récepteurs fixés sur celle-ci. Ceux qui influent dans les Syndromes Costello et CFC sont « les récepteurs à activité tyrosine kinase » qui vont changer de forme et provoquer à l'intérieur une réaction. Le message qu'ils reçoivent a pour but de faire créer d'autres protéines par une chaîne de commandement, en fait plusieurs chaînes de commandement dont la plus importante est la voie RAS MAP Kinase, Il s'agit d'un système d'amplification non linéaire, une série de réactions en cascade, appelée depuis 30 ans la « voie de signalisation » d'où le nom de MAP Kinase (RAS/MAPK).

Mais les diapositives suivantes vont montrer à la fois l'évolution récente de la connaissance scientifique de ces phénomènes, et la complexité des gènes impliqués.



Une évolution progressive, même si dès les années 80 via les gènes HRAS et KRAS, cette voie a été identifiée comme active dans les cancers pour contrôler leur multiplication ou leur arrêt. Par contre, il semblait à l'époque impossible qu'une maladie puisse se développer dans cette voie. Jusqu'à ce qu'en 2001 Marco TARTAGLIA démontre que la mutation de la protéine SHP-2 impacte le gène NRAS et identifie donc le syndrome NOONAN. Les recherches se sont alors multipliées sur l'hypothèse que ces phénomènes devaient impacter toute la chaine. Hypothèse validée en 2003 quand il a été démontré que l'origine du Syndrome CFC ne pouvait pas être la mutation « PTPN11 ». Puis en 2005 AOKI identifie le gène « HRAS » comme responsable du syndrome de COSTELLO. Mais ce n'est qu'en 2006 que deux équipes, celle de NIIHORI et celle RODRIGUEZ-VICIANA, mettent en évidence le gène « KRAS » pour le syndrome CFC.

L'identification des gènes impliqués est donc une avancée récente alors que les syndromes ont été identifiés en 1968 pour le NOONAN, à partir de 17 enfants par Jacqueline Anne NOONAN pédiatre cardiologue les ayant reconnus d'après leur malformation cardiaque commune, et en 1986 pour le CFC, James Reynolds sur la base de leurs cheveux et l'absence de sourcils.

Ces trois syndromes n'ont pas la même fréquence, on évalue à 1 NOONAN pour 2000 naissances, et 10 NOONAN pour un CFC ou Costello. Ce n'est qu'une évaluation puisque beaucoup de cas n'ont pas été encore diagnostiqués.

Donc un gène spécifique est à l'origine de chaque syndrome, mais comme il s'agit d'un ensemble de réactions en cascade, les relations entre le génotype et les phénotypes impliquées sont moins étanches et donc plus complexes.

Quels traits caractéristiques (phénotypes) pour ces enfants atteints de ces trois syndromes ?

Les enfants ont à la fois des traits communs et des traits spécifiques à chaque syndrome, et pas toujours systématiques. Certains de leurs symptômes peuvent aussi avoir d'autres origines, d'où une difficulté à les différencier physiquement lorsqu'ils sont petits. Ils ont des problèmes cardiaques (qui eux sont plus facilement identifiables car les pédiatres y sont maintenant plus vigilants), des retards de croissance, des cheveux très frisés sans explication héréditaire, peu ou pas de sourcil, une nuque

plus épaisse, des testicules cachées, des crises d'épilepsie, des plis plus prononcés aux mains et aux pieds, une main qui dévie sur le côté, un visage non triangulaire, des papillomes, pour certains avec des difficultés à s'alimenter…

Mais le Professeur VERLOES explique qu'une partie du retard dans l'établissement du diagnostic est liée au fait que ces symptômes ne sont pas toujours tous présents et pas toujours assez spécifiques. D'autre part, les tests génétiques ne sont pas tous suffisants, car par exemple, seuls 70% des CFC valident un test de mutation d'un gène.

Quelles attentions particulières ?

Le premier conseil donné par le Professeur VERLOES pourrait se résumer sur ces mots : **choisissez UN coordinateur, soyez ATTENTIFS**, puis nous avons retenu qu'en tant que pédiatre il nous conseillait de « **SE BATTRE EN SACHANT QU'ON N'AURA PAS FORCEMENT RAISON** ».
Il faut choisir un coordinateur qui tous les ans va vérifier que toutes les surveillances et les préconisations ont bien pu être réalisées. Il ne faut pas forcément ne chercher qu'un généticien, un pédiatre de ville peut très bien assurer ce rôle s'il se sent suffisamment impliqué pour rester vigilant sur quelques recommandations en s'appuyant notamment sur le PDNS (disponible d'ici 1 mois. Puis le Professeur VERLOES cite quelques (Protocole National de Diagnostic et de Soins) points de vigilance :

- Le cervelet continue à grossir et risque de pousser la moelle épinière et la comprimer. Il faut une surveillance continue (par prudence pour les CFC, indispensable pour les Costello, car identifié dans 50% des cas). La résolution passe par une petite intervention pour ouvrir le petit trou.
- Le cœur : une cardiomyopathie peut apparaître au cours du temps d'où une surveillance tous les 5 ans
- Une scoliose peut aussi survenir à la puberté, d'où une radio de surveillance à faire tous les mois.
- Le risque de tumeur est réel avec un risque de 10%, mais diminue avec l'âge : cancer du cœur avant 10 mois, du rein avant 10 ans, de la vessie après 10 ans. Sans pouvoir être très précis car les cliniciens ne disposent pas assez d'éléments.

- Quelques cas de leucémie pour les enfants très jeunes, 6 mois, quelques un avant 2 ans
- Pas de vieillissement plus prononcé
- Des difficultés d'apprentissage, mais nous ne disposons d'aucun moyen de mesurer ce retard, sauf à avoir 10 ans de recul sur l'enfant. Il n'existe pas d'outils, mais il faut les stimuler car ils ont besoin de plus de temps pour y arriver. Le professeur demande de privilégier l'intégration, en s'appuyant sur les structures telles que les CLIS. Ce sujet sera plus précisément repris par le Dr PERRIN le mercredi matin.

Compte-rendu de l'exposé de Nehla GHEDIRA, étudiante tunisienne en cours de thèse, en mission au sein de département d'Hélène Cavé à l'hôpital Robert Debré « les RASopathies »

Nehla GHEDIRA est une étudiante tunisienne en 1ère année d'une thèse de sciences biologiques et biotechnologiques. L'association lui apporte un soutien dans sa collaboration avec le laboratoire de génétique de l'hôpital Robert Debré, pour son projet d'analyse génétique des RASopathies de patients tunisiens.

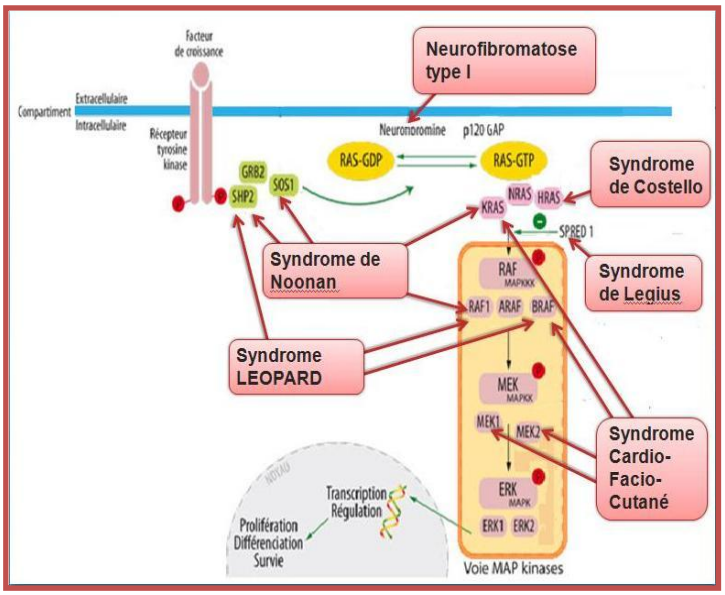
Tout en acceptant très volontiers les interruptions des familles et en s'attachant à y apporter des réponses, Nehla GHEDIRA a réalisé un exposé de manière très pédagogique. Elle a commencé par définir le terme « RASopathies » et par préciser ce qu'est la voie RAS-MAPKINASES. Pour illustrer les différences et les similitudes, Nehla GHEDIRA a utilisé un tableau de synthèse des corrélations entre les génotypes et les phénotypes, entre les gènes impliqués dans chaque syndrome et leurs caractéristiques observables. La deuxième partie de son exposé a été consacrée au syndrome CFC. Avec le même souci de nous apporter toutes les informations connues à ce jour, Nehla GHEDIRA a illustré les caractéristiques cliniques de ce syndrome, a clarifié le risque de transmission et les méthodes de diagnostic prénatal.

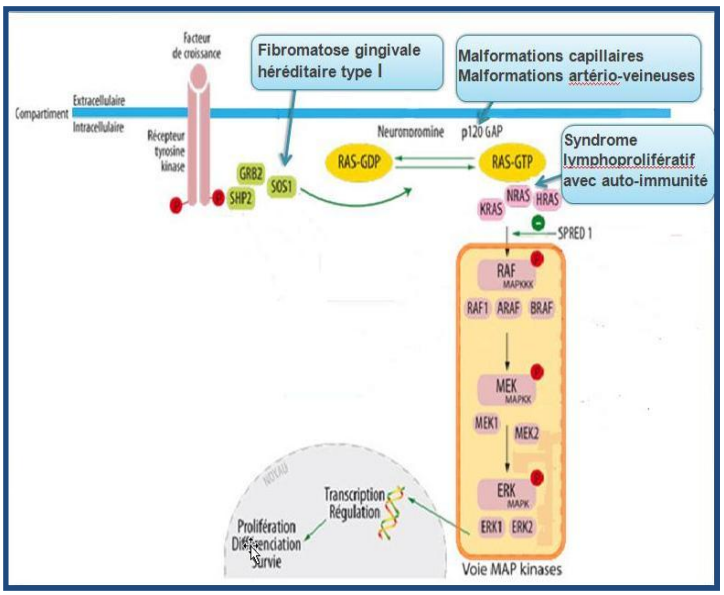
Bien que son exposé soit proche de celui du Pr VERLOES, les familles présentes la veille ont cependant apprécié de pouvoir revenir sur des notions qui restent toujours délicates.

Que nous a dit Nehla GHEDIRA ?

Avec la mise en évidence d'un mécanisme commun qui entraîne des maladies communes (mécanisme pathogénique) et avec la révélation des mutations des gènes appartenant à la voie de signalisation intracellulaire (RAS-MAPKinase) , depuis 2006 le terme de « RASopathies » regroupe les **S**yndromes **N**euro-**C**ardio-**F**acio-**C**utanés (SNCFC) que sont les syndromes de NOONAN, de COSTELLO, CFC, LEOPARD, de LEGIUS et la NEUROFIBROMATOSE TYPE 1. Les maladies communes sont d'origine génétique avec des phénotypes chevauchants, principalement : un retard de croissance staturo-pondéral (de la taille et/ou du poids), un retard psychomoteur, une dysmorphie faciale et/ou des extrémités, et des risques de tumeur car la voie y est impliquée dans 20 à 30% des cas.

Avec deux animations, Nehla GHEDIRA matérialise l'imbrication des gènes de la chaîne de commandement (comme nous l'a nommée le Pr VERLOES) et pointe les gènes à l'origine de tel ou tel phénotype.





Pour mettre en évidence les similitudes et les disparités des différents gènes et des phénotypes induits pour chaque syndrome, Nehla GHEDIRA nous a présenté le tableau ci-après en insistant sur le fait que les gènes communs ne se retrouvent cependant pas dans les mêmes proportions d'un syndrome à l'autre. Par exemple, pour le syndrome CFC que 40 à 70% du gène BRAF, de 5 à 10% des MEK1/MEK2 et que de 3 à 10% du KRAS. Ce qui peut expliquer que certains symptômes soient plus sévères chez les enfants atteints du syndrome CFC que chez les enfants Noonan.

Caractéristiques des trois Rasopathies Noonan, CFC, Costello

Caractéristiques	Noonan	CFC	Costello
Gènes	PTPN11 SOS1 KRAS MEK1, MEK2	BRAF KRAS MEK1 MEK2	HRAS
Développement psychomoteur	Difficultés d'apprentissage : 30% Retard mental : <10%	Retard mental : >90%	Retard mental : 100%
Troubles alimentaires précoces	Modérés et inconstants	Fréquents et parfois sévères (gavage)	Fréquents et souvent très sévères (gavage)
Dysmorphie	Hypertélorisme Ptosis Visage triangulaire Paliers de philtrum marqués	Face de type Noonan Traits épais Hypoplasie des rebords orbitaires Arrête nasale déprimée Oreilles basse implantées...	Traits épais et grossiers Macrocéphalie relative Lèvres épaisses Front haut Oreilles à implantation basse en rotation postérieure
Cœur	Sténose pulmonaire, CAV(1) Coarctation aortique, CIA, CIV CMH : <20%	Idem CMH :>20%	Sténose pulmonaire CIA, CIV CMH : 40%
Peau	Normale ou peau sèche	Plis palmaires profonds (parfois) Hyperkératose Palmoplantaire Ichtyose	Plis palmaires profonds, peau redondante, élastique Hyperpigmentation généralisée papillomes
Cheveux	Souvent bouclés Epilation latérale des sourcils	Souvent bouclés, épars Sourcils souvent absents	Cheveux frisés
Croissance	Retard statural fréquent Retard pubertaire Résistance à la GH	Retard statural fréquent	Retard statural très fréquent perturbation ou absence pubertaire

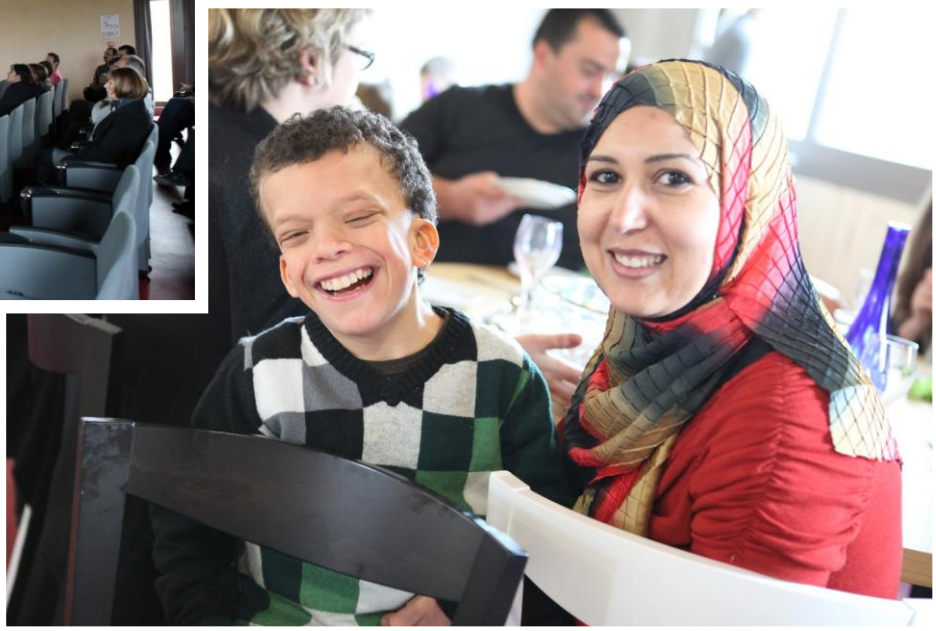
Poursuivant son focus sur le syndrome CFC, Nehla GHEDIRA a illustré avec des photos et des schémas, ses caractéristiques cliniques : des anomalies cutanées, des cheveux et des cils, la forte présence de cardiopathies (maladies cardiaques dans 84% des cas), des dérèglements neurologiques constants mais à des degrés divers, un retard mental modéré à sévère, plusieurs problèmes sensoriels (de la vue et auditifs), des difficultés d'alimentation, des troubles de déglutition et de succion, et des malformations osseuses et viscérales. Mais il faut rappeler, comme l'avait précisé le Professeur VERLOES, que ces différences ne sont pas toutes présentes chez chaque enfant.

A propos de la transmission du syndrome, la prévalence reste inconnue car tous les cas sont sporadiques, et le syndrome n'est transmis à l'enfant que dans 50% des cas et à la condition que le parent ait la

mutation dans l'un des quatre gènes impliqués (BRAF, MEK1/MEK2 et KRAS). Sinon, la probabilité est inférieure à 1%.

Le diagnostic prénatal peut être prescrit suite à l'observation de quelques anomalies cliniques telles qu'un excès de liquide amniotique ou des anomalies cardiaques, surtout pour les parents ayant déjà un enfant atteint. Ce diagnostic peut se faire via à une choriocentèse (biopsie des cellules du futur placenta) ou par une amniocentèse (extraction du liquide amniotique). Des tests génétiques, à la recherche d'une mutation touchant l'un des gènes de la voie RAS, viennent confirmer le diagnostic. L'analyse moléculaire cible, en premier lieu, la mutation identifiée chez le 1er enfant malade.

Comme le Pr VERLOES, Nehla GHEDIRA précise qu'il n'existe pas de traitement spécifique pour le syndrome CFC mais que ses enfants ont besoin d'une prise en charge pluridisciplinaire : la pose d'une sonde gastrique ou une gastrotomie, un suivi cardiaque, des examens ophtalmologiques, des audiogrammes, des séances de kinésithérapie et d'orthophonie, ou qu'une thérapie à base d'hormone de croissance peut être préconisée par un pédiatre endocrinologue.



Compte-rendu de l'exposé du Dr PERRIN « Costello-CFC : les prises en charges »

Nous l'avons vu lors des exposés du Pr Alain VERLOES et de Nehla GHEDIRA, les enfants atteints des syndromes Costello et CFC ont besoin d'un accompagnement pluridisciplinaire continu. Le Dr Laurence PERRIN, pédiatre à l'hôpital Robert Debré, a présenté les différentes structures qui peuvent fournir cet accompagnement selon l'âge de l'enfant : les centres d'accueil, de prise en charge et d'éducation, mais aussi les institutions qui sont les sources d'information sûres.

Les **Centres d'Action Médico-Sociale Précoce** (**CAMSP**) instaurés par la loi de 1976, ont pour mission le dépistage et le suivi des enfants âgés de 0 à 6 ans présentant, ou susceptibles de présenter, un handicap. Ces centres sont gérés par des associations ou des hôpitaux et aucun financement n'est demandé aux familles. Ils réunissent des professionnels pluridisciplinaires spécialisés dans la petite enfance (médecins, pédiatres, orthophonistes, psychologues, psychomotriciens, rééducateurs …). Leur accès est direct, un simple coup de fil des parents suffit, il n'est pas non plus nécessaire d'avoir obtenu une notification de la MDPH (**M**aison **D**épartementale des **P**ersonnes **H**andicapées). Par contre, la liste d'attente est longue et le site dépend du lieu de domicile des parents.

Les **Services d'Education Spéciale et de Soins A Domicile (SESSAD)** existent depuis 1989. Ils peuvent être autonomes mais sont plus souvent rattachés à un IME (Institut Médico-Educatif). Ces équipes pluridisciplinaires sont spécialisées par type d'handicap, et agissent auprès des enfants de 0 à 20 ans en intervenant sur les lieux de vie. Pour en bénéficier, il faut avoir une notification de la MDPH et la liste d'attente est aussi très longue.

Les **Centres Médico-Psychologique Pédiatrique (CMPP)** ont une orientation plus psychiatrique et assurent la prise en charge de différentes rééducations : orthophonie, psychomotricité, psychologie et pédopsychiatrie.

L'**activité libérale constitue une alternative ou un complément** à ces structures, mais le taux de prise en charge varie selon la spécialité : l'orthophonie et la kinésithérapie peuvent être remboursées, l'ergothérapie est payante ainsi que la psychomotricité.

Puis le Dr Laurence PERRIN aborde les structures d'éducation. L'**école normale en maternelle est accessible**, en réalisant un dossier auprès de la MDPH pour bénéficier d'une **Assistante à la Vie Scolaire** (**AVS**) si nécessaire et en rencontrant l'équipe éducative pour aménager le rythme (un temps partiel) et les outils pédagogiques si nécessaire.

Pour l'école primaire, le scolarisation peut se faire en **CL**asse d'**I**nclusion **S**colaire (CLIS, ancienne CLasse d'Intégration Scolaire) si le niveau de l'enfant ne permet pas une scolarisation classique. Les CLIS se caractérisent par un nombre d'élèves réduits, 12 enfants au maximum. Tous les enseignants de l'école sont susceptibles d'être concernés puisque chacun peut accueillir partiellement au sein de sa classe un enfant de la CLIS, pour une durée et un objectif sensiblement différent pour chaque élève, selon son **P**rojet **P**ersonnalisé de **S**colarisation (**PPS**). Le PPS est défini avec la **C**ommission des **D**roits et de l'**A**utonomie de la **P**ersonne **H**andicapée (CDAPH) de la MDPH, et il est souvent enrichi suite à une évaluation pédagogique par l'établissement scolaire. En cas de difficulté, le Dr Laurence PERRIN nous préconise de faire appel à un membre du CAMPS ou du SESSAD qui peut se déplacer en équipe éducative.
L'enfant peut être orienté vers l'un des 4 types de CLIS. Les CLIS 1 pour les enfants présentant une déficience intellectuelle, les CLIS 2 pour les déficients auditifs, les CLIS 3 pour les déficients visuels, les CLIS 4 pour les déficits moteurs. Plusieurs familles témoignent que leurs enfants sont souvent orientés en CLIS 1 qui n'est pas toujours homogène alors que les CLIS4 sont plus adaptées. Pour que l'enfant puisse être intégré dans une CLIS 4, il faut veiller à montrer les autres troubles.

Au collège et au lycée, l'enfant peut être dirigé vers un collège classique ou une **U**nité **L**ocale pour l'**I**nclusion **S**colaire, qui est la suite de la CLIS. L'enfant peut aussi être admis par l'inspecteur d'académie dans une **S**ection d'**E**nseignement **G**énéral et **P**rofessionnel Adapté (SEGPA) qui lui permettra d'obtenir un BEP ou un CAP.

L'**I**nstitut **M**édico-**E**ducatif est une autre alternative où les temps scolaires sont plus variables et où l'enfant peut bénéficier de rééducateurs (orthophonistes, éducateurs, psychomotriciens) et d'autres spécialités, ceci jusqu'à 15 ans, et jusqu'à 18 ans dans un IME PRO.

Lors des échanges, plusieurs parents ont souligné le rôle important des MDPH, toujours encore nommées aussi les **CAMPS,** dont les membres

sont très appréciés pour leur disponibilité, ils sont mobiles, et leurs conseils.

Le Dr Laurence PERRIN termine son exposé en rappelant le soutien que peuvent apporter les **Centres de Référence**, (132) qui sont une émanation du Plan national maladies rares. Au nombre de 7000, les maladies rares sont appelées ainsi car la fréquence individuelle est inférieure à 1 pour 2000, soit moins de 3000 malades pour chacune, 6 à 8% de la population française soit 3M de français et 27M au niveau européen. Les missions des Centres de Référence portent sur le diagnostic, la prise en charge (thérapeutique, psychologique, d'accompagnement social, de conseil génétique), la surveillance épidémiologie, la recherche clinique et aussi la diffusion de l'information et des formations auprès des professionnels de santé, des familles et des associations.

La FeCLAd (www.feclad.org), **fédère les 8 Centres de Référence Labellisés « Anomalies de Développement »** :

- à Bordeaux : Pr Didier Lacombe
- à Dijon : Pr Laurence Faivre
- à Lille : Pr Sylvie Manouvrier
- à Lyon : Pr Laurence Faivre
- à Marseille : Pr Nicole Philip
- à Montpellier : Pr Pierre Sarda
- à Paris : Pr Alain Verloes , président de cette fédération
- à Rennes : Pr Sylvie Odent

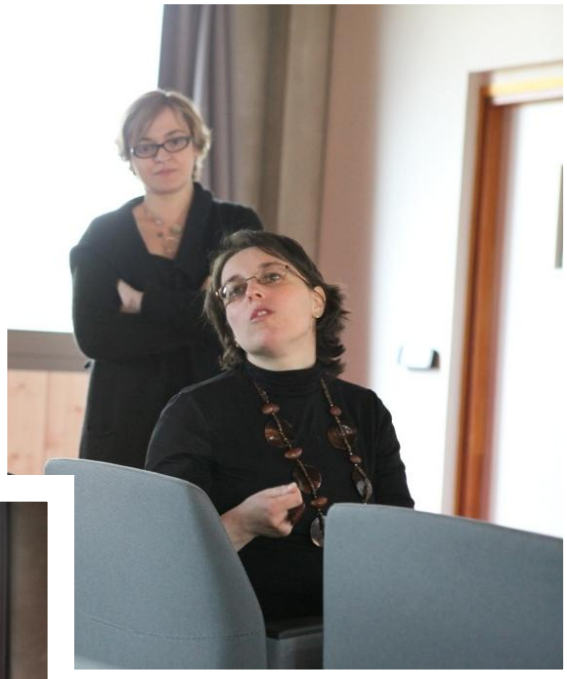
Les anomalies du développement concernent les syndromes dysmorphiques, les malformations isolées et les syndromes polymalformatifs, avec ou sans retard psychomoteur.
Ces Centres de Référence coordonnent 20 centres de consultation dispersés sur le territoire.

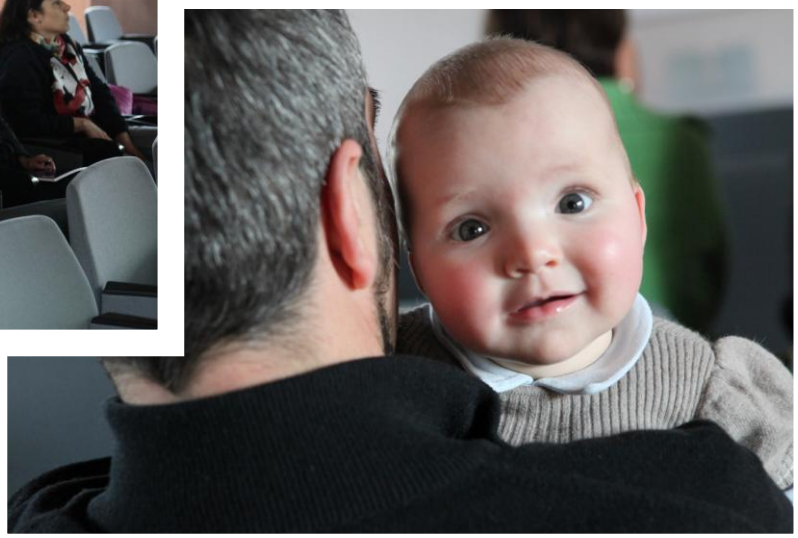
Vous trouverez les coordonnées complètes de ces 8 Centres de Référence dans le Livret ;sur le syndrome de Costello que nous venons de publier avec l'association Groupama Santé, ainsi que d'autres informations

utiles telles que la politique sociale autour du handicap. N'hésitez pas à nous demander de vous en faire parvenir, pour vous et pour vos professionnels. Sachez aussi que nous démarrons la réalisation de celui pour le Syndrome Cardio-Facio-Cutané.

Le groupe de paroles animé par le Dr Karin HERNANDEZ :

Poursuivant la discussion déjà bien entamée pendant la présentation du Dr Laurence PERRIN, les familles se sont réunies autour du Dr Karin HERNANDEZ pour des échanges libres, apportant chacune des témoignages de vie sur des thèmes tels que l'annonce du diagnostic, la prise en charge de l'enfant en rééducation ou en milieu scolaire, la fratrie, la vie de couple, le parcours médical, ou les différents symptômes de la maladie.





Des temps pour jouer pendant que les parents échangent entre eux, en attendant les clowns.

Activité clowns pour tous

ıllades