



Nouvelles du Chromosome 21

Association Française pour la
Recherche sur la Trisomie 21

Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15

N°8 novembre 2000

Editorial

Chers adhérents, chers sympathisants, chers amis,

L'année 2000 restera pour l'association, une année fructueuse tant en ce qui concerne les avancées de la recherche sur la trisomie 21 que pour le soutien qu'elle a pu apporter pour la première fois à plusieurs équipes de recherche travaillant dans le domaine.

Comme le montrent les articles de J. Delabar et J. London dans le présent numéro, le séquençage du chromosome 21 publié cette année a permis d'ores et déjà de mettre en évidence environ 98 gènes jusqu'alors inconnus. Les gènes actuellement les plus étudiés sont ceux qui s'expriment dans le système nerveux. La connaissance des fonctions de ces gènes et la constitution de modèles animaux qui miment en quelque sorte certains aspects de la trisomie 21, en particulier les déficits neuro-moteurs et d'apprentissage, permettront sans aucun doute, de mieux comprendre l'origine de certaines anomalies présentes dans la trisomie 21.

Il est à noter que le séquençage du chromosome 21 a aussi permis de trouver des gènes responsables de maladies autres que la trisomie 21 telle une surdité héréditaire et une dégénérescence rétinienne.

C'est grâce à votre soutien, vos dons, (nominatifs et anonymes) et ceux de personnes qui, lors d'événements familiaux particuliers, ont pensé à la recherche sur la trisomie 21, que le Conseil Scientifique de l'AFRT a pu réaliser plusieurs actions au cours des années 1999 et 2000 :

- tout d'abord une bourse de recherche, et une aide exceptionnelle à l'Unité-CNRS 8602 en 1999;
- enfin au cours de l'année 2000 cinq projets de recherche ont pu être subventionnés. Ces projets couvrent des domaines très différents de la recherche fondamentale.

Nous souhaiterions pouvoir subventionner encore des projets de recherche dans des domaines plus diversifiés ainsi que d'autres bourses de recherche.

A la veille du Téléthon, nous espérons que vous et vos proches penserez à la recherche spécifique sur la trisomie 21. En effet si l'AFM fait un magnifique travail, elle soutient essentiellement à présent la recherche sur les maladies neuromusculaires et les activités concernant la thérapie génique. Certes ces recherches profiteront dans l'avenir à toutes les maladies génétiques mais la recherche sur la trisomie 21 a besoin encore pendant quelques années d'un soutien important en recherche fondamentale.

Ce soutien à la recherche dépend de vous. Merci encore.

J. London
Présidente



Où l'on découvre le chromosome 21

► En juin un consortium de 13 laboratoires a annoncé, dans la revue *Nature*, la fin du séquençage du chromosome 21 humain. Séquencer un chromosome (déterminer la succession des nucléotides qu'il contient) c'est un peu avoir la possibilité d'ouvrir un livre qu'on aurait eu auparavant sur une étagère sans pouvoir y toucher. On a maintenant l'accès aux 33 millions de lettres qui composent ce texte. C'est donc une étape décisive qui a été franchie. Comment cela a-t-il été possible? Le séquençage d'un chromosome s'effectue en deux phases, la cartographie et le séquençage : depuis environ dix ans plusieurs laboratoires, en particulier des laboratoires européens, dont l'UMR 8602 à Necker, regroupés au sein d'un consortium dédié à l'étude du chromosome 21 et des pathologies associées, ont œuvré à la construction d'une carte physique la plus précise possible et au clonage de fragments du chromosome dans des vecteurs permettant de reproduire ces fragments et de les analyser : ce sont ces fragments soigneusement cartographiés qui ont été utilisés pour le séquençage proprement dit. Ce séquençage a été effectué dans trois laboratoires allemands et deux japonais selon une technologie vieille de plus de 20 ans mais qui a été considérablement améliorée au cours des dernières années pour gagner en rapidité.

Maintenant qu'on connaît le texte où en est-on du déchiffrement? Cette question peut sembler absurde mais en fait nous sommes dans la situation de linguistes devant une nouvelle langue et qui en connaîtraient certaines règles de base mais pas toutes et qui ignoreraient tout des subtilités. Le déchiffrement se fait de deux manières: en construisant des logiciels avec les règles déjà connues et en appliquant ces logiciels à la séquence obtenue; et aussi en comparant cette séquence avec la séquence de petits fragments de gènes qui ont été séquencés au hasard par de nombreux laboratoires dans le monde en utilisant des banques de fragments constituées à partir de tissus différents. Ce travail a permis d'identifier 225 gènes sur le chromosome 21, ce qu'on peut comparer aux 545 gènes du chromosome 22, le

premier à avoir été séquencé (en décembre dernier). Le chromosome 21 serait donc relativement pauvre en gènes : cette faible densité pourrait expliquer l'observation que la trisomie 21 est la seule trisomie complète viable dans l'espèce humaine.

► Que peut-on attendre de cette découverte?

Evidemment des progrès dans la recherche fondamentale sur les gènes et leurs fonctions. Ensuite, pour la trisomie 21, ce catalogue est extrêmement important. On a, d'un seul coup doublé le nombre de gènes connus sur ce chromosome et accéder aux séquences régulatrices, celles qui "décident" où et quand un gène doit être exprimé. Mais le travail n'est pas fini : il s'agit maintenant de déterminer quels sont les gènes ou groupes de gènes qui lorsqu'ils sont en trois copies provoquent tel ou tel signe phénotypique; il est évident que celui qui retiendra en premier l'attention sera le retard mental. Lorsque ces gènes auront été identifiés sans ambiguïté, il sera possible de chercher des traitements pour réduire ou éliminer les signes phénotypiques de la maladie, soit par une approche de type thérapie génique soit par une approche pharmacologique.

Ces résultats peuvent aussi profiter à la population générale. Des résultats récents indiquent par exemple que les individus porteurs de trisomie 21 ont un risque très bas de développer des cancers à tumeur solide comme le cancer du poumon ou celui du sein. Ceci nous indique que le chromosome 21 doit porter un gène suppresseur de tumeur; la connaissance de ce gène pourrait permettre de l'activer préventivement chez les personnes à risque.

En résumé c'est une nouvelle ère qui s'annonce pour la recherche sur les gènes du chromosome 21, les maladies qui en dépendent et en particulier la trisomie 21.

Jean DELABAR
Directeur de recherche

Thyroïde et trisomie 21

► La thyroïde

La thyroïde est placée en avant et à la base du cou. C'est une glande endocrine, c'est à dire qui fabrique et libère dans le sang les hormones thyroïdiennes et la thyroxine ou T4 et la triiodothyronine ou T3.

L'iode entre dans la composition de la T4 et de la T3. La T4 comporte 4 atomes d'iode. La T3 en comporte 3. La T4 libérée dans le sang est désiodée en T3. Ainsi la T4 a un rôle de pro-hormone de la T3, qui est l'hormone active. La désiodation de la T4 peut porter sur un autre atome d'iode et donner la reverse T3 ou rT3, physiologiquement inactive. La quantité de rT3 varie selon les organes, lors de la prise de certains médicaments ou dans certains cas comme la trisomie 21.

La régulation de l'hormogénèse thyroïdienne est faite par le système hypothalamo-hypophysaire situé à la base du crâne. Le principal élément en est la thyroïdostimuline (TSH ou Thyroid Stimulating Hormone), hormone sécrétée par l'hypophyse. La TSH stimule la croissance des cellules thyroïdiennes et la synthèse des hormones par l'intermédiaire de récepteurs de la TSH situés à la base de la cellule thyroïdienne. La sécrétion de TSH est elle-même contrôlée par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), sécrétée par l'hypothalamus.

La régulation de l'hormogénèse thyroïdienne se fait par rétro contrôle : une augmentation des concentrations sanguines de T4 et T3 diminue la sécrétion de TSH; une diminution de leurs concentrations augmente sécrétion de TSH. Ainsi, à l'état normal, la quantité d'hormones thyroïdiennes est maintenue dans des limites dites normales. Lorsque la régulation est perturbée, il y a soit une diminution du fonctionnement de la thyroïde (hypothyroïdie), soit une augmentation de ce fonctionnement (hyperthyroïdie).

De nombreux facteurs ont un effet sur la thyroïde. Les principaux sont :

- l'iode : selon son apport, alimentaire ou médicamenteux, il peut y avoir une surcharge iodée ou une carence iodée susceptibles de provoquer des dysfonctionnements, hyperthyroïdie ou hypothyroïdie.
- des anticorps (immunoglobulines), dirigés contre divers éléments de la fonction

thyroïdienne peuvent stimuler ou bloquer la croissance et/ou la fonction thyroïdienne. Ainsi les anticorps anti-récepteurs de la TSH stimulent les récepteurs de la TSH et sont à l'origine de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow. Les anticorps antimicrosomaux (ou anticorps antiperoxydase) et antithyroglobuline bloquent la thyroïde; ils sont retrouvés très souvent dans l'hypothyroïdie de la maladie de Hashimoto (ou thyroïdite chronique autoimmune) et du myœdème atrophique.

► Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie désigne un état dans lequel le taux sérique d'hormones thyroïdiennes est anormalement bas. Dans la grande majorité des cas, elle est due à une anomalie thyroïdienne appelée hypothyroïdie primitive ou encore d'origine basse. Les principaux signes cliniques chez le grand enfant et l'adulte sont les suivants : asthénie, prise de poids, frilosité, constipation, peau sèche et infiltrée, ralentissement, chute des cheveux, baisse du rythme cardiaque.

L'hypothyroïdie est mise en évidence par une prise de sang : la TSH est augmenté, les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont plus ou moins abaissées. Lorsque la T3 et la T4 restent dans les limites normales, on parle parfois d'hypothyroïdie frustrée ou compensée.

Le traitement de l'hypothyroïdie consiste à apporter des hormones thyroïdiennes sous forme de gouttes ou de comprimés, en une prise par jour. L'hypothyroïdie peut survenir chez le nouveau-né : elle est alors congénitale. Le nouveau-né boit mal, est constipé, dort beaucoup. Cette hypothyroïdie est dépistée systématiquement au 4-5 ème jour de la vie par le dosage de la TSH. Elle atteint environ 1 enfant sur 3500 naissances.

► Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie désigne un état dans lequel le taux sérique d'hormones thyroïdienne est anormalement élevé. Les signes cliniques sont : l'augmentation du rythme cardiaque, les palpitations, les troubles du caractère et du sommeil, les tremblements, l'intolérance à la chaleur, la fatigue, la perte de poids, la polyphagie, l'accélération du transit intestinal. Le diagnostic d'hyperthyroïdie est fait par une prise de sang : la TSH est abaissée ou effondrée,

les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont plus ou moins élevées.

La plus fréquente des hyperthyroïdies est la maladie de Basedow, due à des anticorps qui vont stimuler en excès les récepteurs de la TSH. Des troubles oculaires (ophtalmopathies) uni- ou bilatéraux, à type d'inflammation, de rétraction palpébrale et d'exophtalmie, peuvent s'y voir. Le traitement de la maladie de Basedow est soit médical (anti-thyroïdiens de synthèse) soit radical (ablation chirurgicale de la thyroïde ou traitement par l'iode 131 radioactif). A la suite d'un traitement radical on peut observer une hypothyroïdie séquellaire. D'autres hyperthyroïdies peuvent être dues à un ou plusieurs nodules fonctionnant de façon autonome et en excès (adénome toxique, goitre multinodulaire secondairement toxique).

► Dysfonctionnements de la thyroïde et trisomie 21.

Hypothyroïdie et trisomie 21 :

La fréquence d'une hypothyroïdie biologique dans une population trisomique est de 13 à 50%. Cette variabilité s'explique par les différences de définition de l'hypothyroïdie d'une série à l'autre, certaines équipes considérant comme hypothyroïdiens les sujets porteurs d'une TSH supérieure à 10 mU/l, d'autres équipes mettant le seuil plus bas.

Ces hypothyroïdies sont le plus souvent auto-immunes, ou étiquetées telles, c'est à dire dues à des anticorps anti-thyroïdiens, bien que les anticorps ne soient pas toujours retrouvés. On oppose schématiquement deux formes : le myxodème atrophique (où la thyroïde est de trop petite taille), la thyroïde d'Hashimoto (où la thyroïde est augmentée de volume).

Ces hypothyroïdiens ont en commun des critères biologiques d'atteinte auto-immune avec la présence d'anticorps antithyroïdiens, anti-thyroglobuline et anti-peroxydase, parfois des anticorps bloquant les récepteurs de la TSH, et des critères histologiques, avec une infiltration lymphocytaire de la thyroïde.

Chez les enfants trisomiques la présence d'anticorps est rare avant l'âge de 8 ans, fréquente après 8 ans, et sa fréquence augmente ensuite avec l'âge.

Cependant, la présence d'anticorps ne signifie pas nécessairement que le sujet est hypothyroïdien. Les anticorps peuvent être présents, être en surnombre, alors que la fonction

thyroïdienne est normale; dans ce cas cependant on considère qu'environ 1 patient sur 3 deviendra hypothyroïdien à moyen terme.

L'hypothyroïdie congénitale est 30 fois plus fréquente chez le nouveau-né trisomique que chez le nouveau-né non trisomique ;

Hyperthyroïdie et trisomie 21

L'hyperthyroïdie est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie : 1 à 2% des sujets trisomiques. Il s'agit presque toujours d'une maladie de Basedow. Elle relève des traitements classiques. Lorsqu'elle survient chez l'enfant ou l'adolescent, le traitement médical, s'il est adopté, doit être poursuivi des années. Les traitements radicaux, intervention chirurgicale ou traitement par l'iode 131 radioactif, sont le plus souvent suivis d'une hypothyroïdie iatrogène, survenant à court terme après la chirurgie ou à moyen terme après l'iode 131, facile à traiter par une hormonothérapie thyroïdienne complémentaire.

Trisomie, reverse T3 et zinc

On observe chez les sujets trisomiques des anomalies de la reverse T3 (rT3) et du taux sanguin de zinc. La rT3 est abaissée de façon quasi constante, même quand les hormones thyroïdiennes T4 et T3 sont normales. La signification de cette basse rT3 et son retentissement biologique sont mal connus.

Le taux sanguin de zinc est plus bas que la normale chez certains sujets trisomiques.

La TSH est alors plus élevée que la normale, d'autant plus que le taux de zinc est plus bas.

Une supplémentation en zinc durant quelques mois normaliserait, selon certaines études, la TSH et diminuerait la fréquence des surinfections fréquentes dans la trisomie 21. Cependant l'intérêt de cette supplémentation n'est pas établi avec certitude.

► Conclusion

Les dysfonctionnements de la thyroïde sont si fréquents chez le sujet trisomique 21 qu'il faut les rechercher systématiquement par des dosages de TSH, dans l'enfance et à l'âge adulte. L'hypothyroïdie, de loin la plus fréquente, est très facile à traiter, ce qui permet un développement optimal de l'enfant.

Dr. Aubène F. LEGER

Hôpital Necker-Enfants Malade,

149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15

Biologie moléculaire du chromosome 21 et de la trisomie 21

Bar Harbour (USA), Septembre 2000

Ce congrès international qui se tient tous les deux ans permet à une centaine de personnes de faire le point sur les avancées dans le domaine de la connaissance des maladies liées au chromosome 21 et en particulier la trisomie 21. Cette centaine de personnes représente environ une vingtaine de laboratoires dans le monde travaillant dans le domaine (principalement en Allemagne, en Angleterre, en Espagne, en France, en Israël, au Japon, en Suisse et aux USA).

Cette rencontre était particulièrement importante cette année après la publication de la séquence du chromosome 21 dans la revue Nature du 18 Mai 2000.

On peut résumer l'ensemble des exposés de cette rencontre en quatre domaines principaux.

- 1) Les acquis obtenus grâce à la séquence.
- 2) Les nouvelles données sur les gènes étudiés depuis la parution de la séquence.
- 3) Les différents modèles animaux qui ont été générés et étudiés depuis deux ans
- 4) Les différents acquis dans la compréhension des déficits cognitifs des patients atteints de trisomie 21.

Nous allons ici rapporter les principaux points en nous excusant par avance auprès de nos lecteurs pour l'emploi de certains termes techniques.

1) Les acquis obtenus directement de la séquence.

L'analyse du bras long du chromosome 21 par six programmes informatiques différents a permis de mettre en évidence 225 gènes dont 98 sont nouveaux. On peut, comme le souligne le docteur J. Delabar dans l'article présenté dans ce numéro des "Nouvelles du chromosome 21", envisager, grâce à la connaissance de la séquence nucléotidique de ces gènes, de pouvoir déterminer certaines de leurs fonctions mais il faut les isoler et les étudier réellement pour en être sûr. Parmi les 98 gènes non connus à l'époque de la publication, plusieurs ont déjà été identifiés par l'une ou l'autre des équipes de chercheurs.

Plusieurs programmes informatiques ont été présentés au cours de ce colloque afin de rassembler et de comparer le maximum de données déjà connues.

On peut dire qu'actuellement environ 50 gènes font l'objet d'études intensives dans différents laboratoires.

Fait remarquable, nombre de ces gènes identifiés sont présents dans le génome de la souris mais aussi dans ceux plus éloignés de nous, comme celui de la levure, du ver, du poisson zèbre ou de la mouche. Les ressemblances dans les séquences (quand on peut les déterminer) sont importantes : par exemple sur certaines séquences codantes 85% d'homologie entre l'homme et la souris, 62% entre la mouche et l'homme et 47 % entre le ver et l'homme.

Ainsi il peut être intéressant et surtout plus rapide d'étudier dans l'un de ces organismes l'homologue d'un gène du chromosome 21. En effet on peut, dans ces organismes, obtenir plus rapidement et plus facilement que chez la souris, des mutants d'un gène donné, en déduire la fonction de ce gène et, par extrapolation, celle

probable de son homologue du chromosome 21 humain. C'est ce type de démarche qui a déjà permis, en passant de la mouche à la souris puis à l'homme de mieux comprendre certains aspects des développements musculaire et neuronal par exemple.

2) Les nouvelles données acquises au cours de cette année sur les fonctions de nouveaux gènes du chromosome 21.

Une vingtaine de nouveaux gènes provenant directement de la séquence sont actuellement étudiés en Allemagne, en Angleterre, au Brésil, en Espagne, en France, au Japon et en Suisse. L'étude de ces gènes est longue; elle comporte non seulement la mise en évidence du "patron d'expression" de ces gènes dans les différents tissus humains et murins mais aussi l'obtention de mutants (le plus souvent de souris) qui permettent de comprendre la fonction du gène normal et ce qu'entraîne sa surexpression.

Les gènes les plus étudiés pour le moment sont ceux impliqués dans le développement en particulier du système nerveux ainsi que ceux impliqués dans les aspects métaboliques et immunitaires. L'étude de l'expression de ces gènes dans des embryons de souris ainsi que dans des souris adultes permet de mieux appréhender leur rôle éventuel dans la trisomie 21.

Ainsi le gène *ITSN1* (Intersectin 1) étudié par l'équipe espagnole est exprimé dans le cerveau et en particulier dans les cellules du cervelet et de l'hippocampe qui sont responsables des apprentissages. Le gène *C21orf5* étudié par l'équipe française est très fortement exprimé dans certaines régions du cerveau (le cortex frontal, l'hippocampe et le cervelet) et semble impliqué dans la formation du cervelet.

D'autre part un nouveau gène prometteur aussi pour comprendre la maladie d'Alzheimer a été mis en évidence sur le chromosome 21; il s'agit du gène *BACE* qui catalyse la coupure de la protéine amyloïde (APP) impliquée dans les dépôts du peptide amyloïde retrouvés dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Enfin les gènes de la famille *AML1* impliquée dans les leucémies sont très étudiés depuis plusieurs années par l'équipe israélienne.

Par ailleurs le séquençage du chromosome 21 a permis de mettre en évidence deux gènes liés à des maladies autres que la trisomie 21. D'une part une surdité congénitale et d'autre part une dégénérescence rétinienne. Le gène *TMPRSS3* identifié est exprimé dans différents tissus dont la cochlée (organe de l'ouïe) et une double mutation dans ce gène a été mise en évidence chez les malades.

D'autre part le gène *COL18A1* responsable d'un type de surdité congénitale a été identifié par une équipe brésilienne; il est fortement exprimé dans la rétine et le cerveau et est muté chez les malades.

De nombreux autres gènes sont en cours d'études.

3) Les modèles animaux de la trisomie 21.

Il existe différents modèles animaux permettant de mieux comprendre la trisomie 21 : des souris transgéniques pour un gène donné du chromosome 21 ou pour un grand fragment d'ADN contenant plusieurs gènes du chromosome 21; des souris trisomiques 16 partielles (le chromosome 16 de souris est en partie l'analogue du chromosome 21 humain). Les apprentissages et aptitudes concernant la motricité et la mémoire peuvent être étudiés sur ces souris et les résultats comparés entre les différents laboratoires.

a) Les souris transgéniques pour un gène donné ou pour plusieurs gènes.

Celles pour le gène DSCR1 présentent un léger déficit spatio-temporel. Les auteurs du travail ont pu montrer que l'expression de ce gène est induite par le calcium et que sa fonction est de réguler la transcription d'autres gènes. Des souris transgéniques pour le gène DYRK1A ont été obtenues et étudiées en détail y compris sur le plan des apprentissages et du comportement. Ces souris présentent des défauts d'acquisition de certains comportements neuro-moteurs et cependant pas de défauts de mémorisation de ceux-ci.

Les souris transgéniques pour le gène SIM2 ont une sensibilité accrue aux analgésiques.

Les souris transgéniques contenant le gène C21orf5 ont des défauts de formation du cervelet.

b) Les souris trisomiques 16 partielles.

Deux types différents de souris trisomiques 16 partielles ont été obtenus d'une part au Jackson Laboratory par M. Davison responsable invitante du congrès et par l'équipe du Professeur C. Epstein à San Francisco. Les deux types de souris diffèrent essentiellement par le nombre de gènes murins analogues aux 225 gènes répertoriés du chromosome 21 humain.

Elles contiennent respectivement 106 gènes pour les souris Ts65Dn et 79 pour les souris Ts1Sje. Il est à noter que certains gènes du chromosome 21 ont leurs homologues sur le chromosome 17 de souris et qu'ils sont donc absents de ces deux types de souris trisomiques 16 partielles. Les souris Ts65Dn ont été beaucoup plus étudiées dans de nombreux groupes différents. Elles présentent des anomalies du comportement en particulier moteur (hypertonique et non hypotonique) qui sont accrues en présence d'un stress et d'autre part une dégénérescence de certains neurones (cholinergiques). Fait très intéressant pour la compréhension de la trisomie 21, ces souris présentent une densité diminuée d'un certain type de cellules du cervelet (cellules de Purkinje), mais cette anomalie n'apparaît que 6 jours après la naissance. Une étude en trois dimensions des anomalies craniofaciales de ces souris a permis de mettre en évidence une réduction de la face, du neurocrâne et du volume du cervelet. Ces anomalies sont présentes chez les deux types de souris ce qui laisse à penser que la surexpression des 27 gènes additionnels chez les souris Ts65Dn par rapport aux souris Ts1Sje n'est pas importante pour ces déficits.

Une approche très prometteuse consiste à croiser ces souris trisomiques 16 partielles avec des souris dont l'un des gènes de la région a été invalidé pour mettre en évidence s'il est ou non impliqué dans les anomalies. Ainsi on pourra déterminer quel est le ou les gènes responsables des anomalies présentes dans les souris

particulier par exemple le cerveau, le cervelet, le thymus. Ces outils sont développés en Suisse et en France et pourraient constituer le prélude à certaines perspectives thérapeutiques.

4) Les acquis dans la compréhension de la trisomie 21.

Trois exposés furent particulièrement instructifs pour mieux appréhender les déficits dans la trisomie 21.

Tout d'abord celui du Dr. Nadel qui donna un résumé des données actuelles sur le rôle respectif de certaines aires du cerveau dans le développement neurocognitif. La mémoire dépend du cervelet, le langage de l'hippocampe et les élaborations cognitives plus perfectionnées du cortex préfrontal. Il existe des tests (un objet caché sur une plateforme, un jouet coloré ou pas etc) qui permettent de mettre en évidence des altérations, soit au niveau du cortex préfrontal, soit au niveau de l'hippocampe, soit au niveau du cervelet. En comparant deux groupes d'enfants avec et sans trisomie 21, les auteurs ont pu montrer que le cortex préfrontal ne semble pas altéré chez les enfants atteints de trisomie 21 mais que le cervelet et l'hippocampe semblent tous deux altérés. Ces résultats peuvent être rapprochés des résultats obtenus sur les modèles animaux cités ci dessus.

Un autre exposé celui du Dr. Latash, concernait l'acquisition du mouvement de contraction du coude qui chez les personnes atteintes de trisomie 21 implique une co-contraction de deux muscles ce qui n'est pas le cas chez les témoins. L'auteur pense que le déficit réside dans le cervelet mais montre aussi qu'un apprentissage systématique permet aux personnes atteintes de trisomie 21 d'éviter dans une grande mesure cette co-contraction inutile.

L'exposé du Dr. Capone faisait le bilan des déficits neurologiques chez les personnes atteintes de trisomie 21 et mettait l'accent, en dehors des déficits déjà bien connus, sur les anomalies morphologiques et ultrastructurales. Nous ne mentionnerons ici que les principales: réduction de l'hippocampe, des lobes frontaux, de la densité et de la surface des synapses et altération morphologique de certains constituants de ces synapses. Le développement de ces structures étant assez tardif on peut espérer à l'avenir une intervention soit pharmacologique soit pharmaco-cellulaire pour en réduire les déficits.

En conclusion, ce congrès a été très riche et nous a donné à tous l'impression que nous étions réellement à un tournant dans la compréhension de la trisomie 21 grâce aux efforts dans des directions à priori fort différentes mais qui s'avèrent à présent complémentaires:

- meilleure compréhension des altérations phénotypiques en liaison avec une plus grande panoplie de tests à effectuer avec les patients;
- meilleure connaissance des gènes et de leurs fonctions;
- nombreux modèles animaux complémentaires;
- meilleure étude du développement du système nerveux dans ces modèles animaux et des altérations neuronales éventuelles.

J. London
Professeur



La vie de l'association

Activités du conseil scientifique

Depuis la dernière assemblée générale, le Conseil Scientifique de l'AFRT (constitué des Professeurs A. Delacourte, B. Dutrillaux, J. Kachaner, L. Lelièvre, MA. Réthoré et des Docteurs C. Dellacourtiade et PM.Sinet s'est réuni trois fois.

Une première fois pour attribuer une Bourse de recherche sur la trisomie 21.

Cinq candidats avaient déposé une demande mais nous ne pouvions attribuer qu'une seule bourse. Celle-ci fut attribuée à Madame C. Lopez-Rachidi sur le thème: Caractérisation fonctionnelle de certains gènes de la région DCR-1 du chromosome 21 en particulier TPRD et C21orf5.

Le Conseil s'est ensuite réuni en situation d'urgence lorsque l'UMR-CNRS-8602 dirigée par le Professeur P. Kamoun s'est trouvée dans une situation financière très difficile. Le Conseil Scientifique a accepté de donner une subvention exceptionnelle de 100.000 FF.

Enfin le Conseil s'est réuni en Juin 2000 pour subventionner des projets de recherche concernant la trisomie 21. Sept projets ont été présentés, tous de très bonne qualité mais le Conseil n'a pu en subventionner que cinq sur les thèmes suivants :

- Identification de gènes responsables de la pathologie liée à la trisomie 21.
- Etude de gènes du chromosome 21 impliqués dans la morphogénèse du système nerveux central : implications pour la trisomie 21 et la monosomie.
- Séquences répétées et centromères humains, en particulier du chromosome 21.
- Recherche de nouveaux marqueurs associés aux événements précoces des processus neurodégénératifs communs à la trisomie 21 et à la maladie d'Alzheimer.
- Modulation de l'expression des gènes par le métabolisme de l'oxygène dans des souris transgéniques pour la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc (SOD-1).

Nous espérons vivement à l'avenir pouvoir subventionner d'une part d'autres projets qui ne concernent pas forcément des domaines fondamentaux et d'autre part des bourses de recherche soit au niveau doctorant afin que les recherches sur la trisomie 21 soient beaucoup plus développées et puissent profiter des fantastiques avancées dans les divers domaines de recherche biochimique, génétique, physiologique et clinique.

Réunions diverses

Nous étions présents :

- à la réunion nationale de FAIT 21 à Pau en 1999.
- à celle de Reflet 21 à Lyon en juin 2000.
- au vingtième anniversaire de l'ARIST à Grenoble en septembre 2000 et nous y avons présenté les divers aspects de la recherche concernant la trisomie 21.
- à la signature du partenariat entre IBM et la Fondation Lejeune en Octobre 2000.

Nous donnerons dans les colonnes des "Nouvelles du chromosome 21" la parole aux diverses organisations concernées par la trisomie 21.

Vous trouverez dans ce numéro le texte concernant la Fondation Lejeune à qui nous donnons tout d'abord la parole car elle est comme nous, préoccupée et du mieux être des personnes atteintes de trisomie 21 et de la nécessité pour cela de faire de la recherche fondamentale et appliquée.

Des initiatives généreuses.

Lors d'un mariage : une collecte faite en faveur de l'AFRT : 900 FF

Lors d'obsèques : une collecte faite auprès d'une vingtaine de personnes : 12 000 FF

Journées en Bretagne à Plöemeur patronnées par le Lions Club Armor-Lorient, le lycée Notre Dame de la Paix et l'antenne régionale de l'AFRT Dirigée par les époux Bollet : des petits pas, et encore des petits pas : 7 000 FF

Que tous ceux qui ont participé à ces dons trouvent ici nos remerciements les plus chaleureux.

Continuez et faites savoir

Trisomie 21 et autres associations

La Recherche et la Fondation Jérôme LEJEUNE

L'une des missions principales de la Fondation Jérôme Lejeune (FJL) est la recherche sur les maladies de l'intelligence. Parmi celles-ci, la trisomie 21 occupe une place toute particulière, non seulement parce qu'elle représente plus de la moitié des patients atteints de handicap mental d'origine génétique, mais aussi parce qu'elle a été découverte par Jérôme Lejeune. C'est en effet en 1958 que Lejeune, Gautier et Turpin ont soumis une communication à l'Académie de Médecine dans laquelle ils rattachaient un retard mental particulier, identifié sous le nom de mongolisme, à une trisomie du chromosome 21; c'était la première description d'une maladie d'origine chromosomique dans l'histoire.

De manière générale, nous souhaitons favoriser en priorité les recherches ayant pour objectif, immédiat ou lointain, la mise au point d'un traitement de la trisomie 21 ou de ses complications. C'est dans cette optique que nous favorisons et subventionnons de nombreux programmes dans le monde entier. Des équipes sont aidées non seulement aux États-Unis, en Amérique du Sud, en Australie, en Suisse, en Grande-Bretagne, en Espagne, etc., mais aussi en France, en particulier à l'Hôpital Necker. Lorsque l'AFM a décidé de ne plus subventionner la recherche sur la trisomie 21, la FJL a immédiatement pris le relais pour permettre à l'équipe CNRS de Necker de poursuivre ses travaux ; le laboratoire du Pr P. Kamoun dans lequel travaillent N. Créau, J. Delabar, J. London et P.M Sinet a ainsi pu continuer à fonctionner à peu près normalement.

Les projets de recherche de la fondation ont

deux orientations principales, la recherche fondamentale et la recherche clinique.

La recherche fondamentale concerne des travaux de génétique axés sur la connaissance des gènes et de leur rôle. Elle s'occupe aussi de la mise au point de modèles animaux comme les souris transgéniques, c'est à dire exprimant trop fortement certains gènes comme cela se passe chez les patients atteints de trisomie 21 ; les gènes qui nous intéressent le plus sont SOD1 (gène de la superoxyde dismutase), CBS (gène de la cystathionine beta-synthase), MNB (gène minibrain), etc.

La recherche clinique comporte, elle aussi, deux volets :

- la recherche sans bénéfice individuel direct qui permet d'accroître les connaissances sur la trisomie 21 par des prélèvements de sang et/ou des enquêtes épidémiologiques,
- la recherche thérapeutique qui a pour objectif d'apprécier l'activité de certains médicaments dont on peut penser, à partir des connaissances génétiques et biochimiques, qu'ils auront une action bénéfique sur les fonctions cognitives et le comportement. L'essai clinique ENTRAIN décrit ci-dessous rentre dans ce cadre d'études cliniques avec bénéfice individuel direct.

Toute une partie des résultats de ces programmes devraient déboucher non seulement sur une meilleure prise en charge de la trisomie 21, mais aussi sur une meilleure compréhension des causes du retard mental. Il sera de plus possible de transposer à d'autres maladies que la trisomie 21 une partie des éléments recueillis au cours de ces travaux

L'originalité des maladies par aberration chromosomique comme la trisomie 21 réside

dans le fait que le changement génétique est purement quantitatif : omission d'une partie de l'information dans les monosomies ou, au contraire, répétition dans les trisomies. Un exemple atteste que l'anomalie dans une trisomie ne provient pas de la qualité de l'information génétique contenue dans les génomes trisomiques : si l'on étudie la descendance des femmes trisomiques 21, on constate que la moitié des enfants est trisomique comme leur mère, mais que les autres enfants ont un caryotype normal à 46 chromosomes, et qu'ils sont normaux. Le phénotype normal de ces derniers prouve bien que les chromosomes 21 maternels sont qualitativement normaux et que seule la présence du chromosome 21 en triple exemplaire est responsable de la maladie des enfants atteints.

Ainsi une trisomie n'entraîne pas la synthèse de protéines anormales ou pas de protéine du tout comme une maladie génique, mais elle entraîne un effet de dosage génique, c'est à dire une synthèse excessive de protéines normales dans une proportion approximative de 1,5 en raison de la présence de trois chromosomes au lieu de deux. Ces protéines sont souvent des enzymes. Ces perturbations biochimiques n'étant pas initialement des anomalies de structure mais des anomalies quantitatives, il est possible de chercher à améliorer les patients par un traitement pharmacologique puisque le rôle de la majorité des médicaments est justement de moduler des vitesses enzymatiques. Certaines perturbations risquent cependant d'être difficiles à moduler en raison de leur précocité dans le développement ou de la nature de la protéine synthétisée.

Dans la trisomie 21, le nombre des anomalies du métabolisme à prendre en considération n'est sans doute pas très élevé même si quelques 225 gènes sont situés sur ce chromosome. La modulation de la vitesse de seulement quelques réactions chimiques au niveau cérébral pourrait donc permettre d'améliorer nos patients. L'un des métabolismes qui paraît le plus atteint au niveau cérébral est celui des monocarbonés : il

s'agit d'une famille de molécules dont certaines sont bien connues comme l'acide folique ou vitamine B9. La molécule centrale de ce système serait peut-être l'acide folinique.

C'est la raison pour laquelle le Centre Médical Jérôme Lejeune débute un essai clinique qui porte le nom d'ENTRAIN : il s'agit d'une étude avec bénéfice individuel direct, en double aveugle versus placebo, d'évaluation, pendant un an, de l'activité de l'acide folinique chez le jeune enfant trisomique 21. Ce médicament, souvent prescrit chez l'enfant et l'adulte dans d'autres maladies, pourrait aider à améliorer l'éveil et le développement. Il s'agit d'un produit bien toléré et les nombreux enfants trisomiques qui en ont déjà reçu l'ont très bien supporté. Le traitement sera bien entendu fourni gratuitement par le Centre Médical Jérôme Lejeune. Les enfants seront suivis en consultation comme d'habitude, tous les 6 mois. Pendant l'étude, le suivi sera également réalisé par téléphone, par le personnel médical du centre, au cours d'appels téléphoniques destinés à vérifier la parfaite tolérance du traitement. Les médecins du Centre Médical Jérôme Lejeune seront à la disposition des médecins traitants pour tout renseignement sur cette étude. Le protocole de cette recherche médicale a été soumis au Comité Consultatif pour la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.) de Saint-Germain en Laye qui a rendu un avis favorable le concernant.

Ces efforts de développement de la recherche dans différentes directions sont indispensables si l'on veut arriver à améliorer progressivement la situation médicale actuelle des patients atteints de trisomie 21. Grâce à ses multiples programmes, la Fondation Jérôme Lejeune est un organisme clé dans ce domaine et représente la premier financeur de cette recherche, loin devant l'État lui-même.

Docteur Henri BLEHAUT
Fondation Jérôme Lejeune
Email : blehautb@aol.com

Courrier des lecteurs

A propos du courrier de nos lecteurs

Il est bien évident qu'à notre époque le courrier que nous recevons est surtout un courrier électronique mais aussi des messages sur le répondeur de l'AFRT au 01 42 73 06 59.

Cela signifie que des messages très divers nous arrivent de partout....

Nous ne disposons pas d'un secrétariat assez étoffé pour répondre à tous car nous sommes parfois assez embarrassés pour le faire, compte tenu des questions posées.

La plus grande partie des demandes émane de personnes à la recherche d'informations sur la trisomie 21 : étudiants, parents, pédagogues... Nous nous efforçons d'indiquer des ouvrages, revues... mais il nous est difficile d'être un centre de renseignements ayant une vue d'ensemble sur tous les aspects de la trisomie 21 (recherche, thérapeutique, social, scolaire...).

Une seconde catégorie de demandes porte sur la détection anténatale de la trisomie 21. Nous ne sommes pas à même, là non plus, de porter des diagnostics à la lecture d'un compte rendu relaté par courrier ou par téléphone, ni d'orienter vers tel ou laboratoire ou échographe...

Parfois ces questions émanent de futures mères qui expriment à travers leurs questions une réelle inquiétude voire une certaine angoisse... Dans ces circonstances, Mme London, notre Présidente, qui est la première personne au "bout du fil" ou au "E mail", n'hésite pas, malgré ses nombreuses occupations, à prendre son classique téléphone pour essayer de comprendre la demande, rassurer, ces futures mères dont elle comprend oh combien les préoccupations.

Enfin il nous est plus facile de satisfaire les demandes portant sur le service de nos Nouvelles du chromosome 21 et de réparer les oublis, les erreurs que nos chers bénévoles peuvent commettre dans l'administration de notre association.

Tout ce courrier nous réconforte et nous encourage à persévérer dans notre tâche. Il montre combien notre action en faveur de la recherche est justifiée.

Même si nous éprouvons une certaine déception à ne pouvoir faire face à tous vos appels, sachez qu'ils sont les bienvenus et que nous vous encourageons à les multiplier !!!

Le Secrétaire Général
R. CHASTEL

Quelques exemples des courriers le plus souvent électronique que nous recevons

1) Auriez vous l'amabilité de me donner des renseignements sur la ou les psychopathologies du trisomique. De m'éclairer sur les méthodes utilisées à l'école pour leur enseigner une matière et les attitudes pédagogiques qu'il faut ou qu'il ne faut pas avoir lorsqu'on travaille avec ces personnes.

Je vous remercie d'avance. En espérant vous lire bientôt.

2) Je suis la maman de Barbara, petite fille de 2 mois atteinte de trisomie 21. Je suis française, mais je vis en Italie depuis 13 ans. Le papa de Barbara est italien, ma fille a donc une double nationalité. Une grande partie de sa famille vit en France, en Savoie et un problème se pose quant au bilinguisme, d'autant plus que personne de ma famille ne parle italien. Il serait très important pour nous comme pour elle que Barbara puisse apprendre le français, ou, tout au moins le comprendre. L'association à laquelle nous nous sommes adressé à Turin, où nous habitons, nous déconseille de lui parler dans les deux langues. J'aimerais savoir si vous connaissez d'autres parents qui comme nous, ont été confrontés à ce problème, ou s'il existe des groupes d'étude à ce sujet. J'espère que vous pourrez me renseigner et nous donner des conseils, car pour le moment je parle en français à ma fille, mais je ne voudrais pas lui créer de confusion.

Merci pour votre aide.

3) Etudiante en troisième année de Graduate à la haute école Robert Schuman de Virton en Belgique (département de Pédagogie), je réalise un mémoire sur les adultes trisomiques. Plus précisément, je voudrais mettre des personnes en relation avec des enfants de 6 à 10 ans et développer entre eux des liens de coopération. Pour cela, je commencerais mon travail par des jeux de coopération, une découverte des milieux de vie de l'autre et j'aboutirais à une réalisation en commun (fresque murale au sein de l'école par ex.). Ma partie théorique serait basée sur la tolérance, l'acceptation des différences, le respect

de l'autre. Si vous avez quelconque renseignement pouvant m'être utile, vous pouvez me les envoyer à :....

4) Monsieur, Madame, je suis intéressée par les activités de l'AFRT à plusieurs titres: mon fils Simon est porteur d'une trisomie libre. Il a aujourd'hui 8 ans. Personnellement, je suis psychanalyste et pédo-psychiatre. Néanmoins, je ressens douloureusement une profonde solitude, malgré ma formation et le fait d'habiter Paris... Entre banalisation et marginalisation, il n'y a pas beaucoup d'espace pour penser, s'informer, s'exprimer. Etre à la fois clinicienne de la souffrance de l'enfant et mère n'est pas forcément un atout. Voici mon e-mail. En vous remerciant par avance, je vous adresse mes sentiments distingués.

5) Mon neveu, âgé de 3 ans présente une trisomie 21, nous souhaitons avoir des informations pour une éventuelle prise en charge sur le plan social et éducatif.
Merci pour votre coopération.

6) Echange de courrier avec C.

25 Janvier - Vous n'êtes pas obligés de me répondre, mais je voudrais vous exposer un problème qui me tient à cœur. J'ai accepté de faire le test pour connaître le risque d'avoir un enfant trisomique à la naissance. Les résultats sont....etJ'ai reçu ces résultats hier : le laboratoire me dit qu'il n'a pas le droit d'interpréter les résultats et le secrétariat de mon cabinet de gynécologie me dit qu'il faut attendre mon prochain rendez vous du 25 février dans un mois. Et pendant ce temps moi, j'angoisse de plus en plus. Pourquoi ne pas nous donner l'interprétation en même temps que les résultats ? ?? Je ne comprends pas.

27 Janvier - Merci de bien avoir voulu prendre le temps de répondre à mon courrier. Ma gynécologue m'a appelée hier et j'ai fait mon amniocentèse ce matin. J'ai selon elle un risque de 1% ce qui est beaucoup selon elle car ça me situe parmi les femmes qui ont 39 ans alors que je n'en ai que 35. L'amniocentèse s'est bien passée, mais maintenant il faut attendre le verdict. C'est dur à vivre. Encore merci, pour votre gentillesse.

28 janvier - Chère Madame. Tout d'abord, excusez moi pour la confusion! Non ce n'est pas mon premier enfant. J'ai déjà deux adorables petits

garçons de 3 ans et 21 mois.

Il n'y a pas de cas de trisomie, ni dans ma famille ni dans celle de mon mari. Je ne fume pas. J'ai une hygiène de vie plutôt bonne! Aujourd'hui ça va mieux qu'hier. En fait, je crois qu'il faut faire un travail sur soi même et être forte pour soi et pour ce petit bout d'homme que j'attends. Vous avez dû aussi traverser des moments très difficiles. Je ne veux pas vous importuner mais si vous le souhaitez pouvez vous me dire comment est la vie avec un enfant trisomique ?....

11 Août - Chère Madame,

Un grand merci pour l'intérêt que vous me portez à moi ainsi qu'à mon bébé. L'amniocentèse s'est très bien passée et les résultats stipulaient que l'enfant n'était porteur d'aucune maladie.

A ce jour, notre bébé est né pour notre plus grand bonheur le 12 Juillet..

Pour revenir à cette amniocentèse, j'ai très mal vécu cette période et je connais d'autres mamans qui ont vécu ce même "cauchemar". Je pense qu'il serait bien qu'il y ait un accompagnement pour cette attente aussi bien au niveau information que du soutien psychologique. Qu'en pensez vous ?
encore merci pour tout

7) C'est avec un réel plaisir que j'ai reçu l'adresse de votre association par internet. Je tiens à vous informer que je suis un jeune marocain, âgé de 25 ans, titulaire d'une licence en langue et littérature anglaise. Actuellement, je suis en cours de préparation d'un diplôme d'Etudes Supérieures Approfondies. Ma recherche est focalisée sur le syndrome de trisomie 21 ; pour plus de précision, je suis entrain d'étudier l'efficacité des contes par l'intermédiaire de l'audiovisuel pour améliorer la mémoire des enfants trisomiques 21. Pour venir à bout de ma lettre, je vous demande, Monsieur, de m'aider dans mon effort de documentation en me fournissant les documents qui se rapportent en thème de ma recherche. Espérant de tout mon cœur une réponse favorable de votre part...

8) Quel sont les traitements envisagés pour la trisomie 21 ?

Les membres de l'Unité CNRS 8602 et son directeur adressent leurs très vifs remerciements à l'AFRT pour son aide financière et les efforts qu'elle développe pour faire connaître la recherche sur la trisomie 21.

Ils remercient aussi la Fondation Jérôme LEJEUNE pour l'aide financière exceptionnelle qu'elle leur a apportée.

Professeur Pierre KAMOUN
Unité CNRS 8602
Faculté de Médecine Necker

J'adresse mes vifs remerciements à tous les parents d'enfants trisomiques qui ont accepté depuis quelques mois de participer à une étude dont les premiers résultats sont suffisamment encourageants pour que nous ayons contacté à nouveau d'autres parents. Nous disposons maintenant d'un nombre suffisant d'échantillons d'urines.

Les résultats complets de cette étude seront résumés dans le prochain bulletin.

Professeur Pierre KAMOUN
Unité CNRS 8602
Hôpital des Enfants Malades

Une initiative qui mérite d'être aidée

"CLAIRE PARMI NOUS" est le titre d'un film que j'ai commencé il y a trois ans. Claire est ma nièce. Elle est trisomique et a aujourd'hui presque douze ans. J'ai voulu faire ce film car il me semblait voir en Claire l'image lumineuse et vivante d'un enfant handicapé harmonieusement intégré. Sa personnalité attirante, sa boulimie de savoir, son éducation ont transformé un "drame" en une expérience riche et humaine. Faire son portrait revenait à bousculer quelques préjugés dont Claire, ses semblables et leurs entourages ont encore, trop souvent, à souffrir. Le film m'a semblé un support idéal pour sa capacité à transmettre un message et à inventer des images qui soient autre chose qu'un enfermement.

Une éducatrice m'a dit un jour : "le problème de la trisomie, c'est que ça se voit".

Claire et tous les autres sont victimes des apparences, d'une vision toute faite qui associe trisomie et débilité, rejet ou lieux communs ("ils sont apathiques, caractériels, comédiens...etc"). Ces généralités fonctionnent comme des fatalités et sont la porte ouverte à la discrimination. Ma proximité avec Claire m'a appris qu'il y a, au contraire, une gratitude que nous pouvons tous avoir ou ressentir face à la vulnérabilité car elle est l'essence même de notre richesse intérieure.

Le tournage du film est presque terminé. Pour que nous puissions le monter et qu'il puisse exister, il nous manque les fonds nécessaires bien que nous ayons contacté, en vain, des associations ou des chaînes de télévision qui, face à un sujet "sensible", se rétractent.

Si vous adhérez à notre approche et à notre engagement ou si ce film peut vous être utile, merci de nous aider.

Martine Ravache - Tel : 01 48 06 52 82 - email : martine.ravache-vernier@wanadoo.fr

Quelques lectures

• **Les injustices de la naissance** par S. AYME, Présidente de la Fédération internationale des sociétés de génétique humaine Hachette Littérature - Sciences et Société.

• **Trisomie 21, transmission et intégration: pour quelle éthique?** Par D. Vaginay qui reprend l'ensemble des conférences du Colloque organisé par l'association reflet 21 à LYON en Juin 2000.

Chronique Sociale - 7 rue du Piat, 69002 LYON.

• **Droit et handicap -Dispositifs** par V. Chataud, Editions ASH 1 avenue Edouard Belin, 92856 RUEIL MALMAISON.

• **A la découverte de l'enfant trisomique** livret réalisé par le Geist 21 Hérault.

• **Le monde du Vivant** traduit de l'anglais par J. London, Flammarion. Une véritable encyclopédie de biologie accessible à tous.

Un CD

Handiclasse 2000, réalisé par l'association "sans Tambour ni Trompette"
au profit d'actions en faveur de l'intégration scolaire d'enfants présentant un handicap.

Association SNIT, 7 rue Bafroi, 75011 Paris.

Le bureau de l'A.F.R.T.

Présidente

Mme J. LONDON

6, rue César Franck, 75015 PARIS

Tél. personnel : 01 43 06 55 53

Tél. professionnel : 01 40 61 56 93

Secrétaire Général

Mr R. CHASTEL

4, rue Daumesnil,

94300 VINCENNES

Tél. : 01 43 74 38 97

Trésorière

Mme A. KAMOUN

26, rue de Chartres,

92200 NEUILLYSUR-SEINE

Tél. : 01 47 22 80 97

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