

# La lettre Xtraordinaire



## Xtraordinaire

Association nationale des familles touchées par une déficience intellectuelle liée au chromosome X

Dans ce numéro :	
Le syndrome de Renpenning revisité	2
La recherche sur le déficit en transporteur de créatine	4
Compte-rendu de l'Assemblée Générale	6
Des bénévoles Xtraordinaires	8

## Le mot du président



Chers amis,

Vous trouverez dans cette lettre des nouvelles d'Xtraordinaire, qui poursuit son développement en s'adaptant pour trouver les ressources nécessaires à ses missions.

« Les familles » : en facilitant les rencontres, l'écoute et la diffusion d'informations. Un accueil spécifique pour les enfants Xtraordinaires est proposé lors des journées-rencontres.

« Déficience intellectuelle » : Nous avons réuni toutes les associations de parents similaires à la nôtre, avec les professionnels concernés, pour initier un collectif déterminé à soutenir l'accompagnement thérapeutique des personnes déficientes intellectuelles.

transmission du handicap au sein de la famille.

Encore une fois, votre 1<sup>er</sup> engagement est d'adhérer et de faire connaître Xtraordinaire. A tous, je dis merci et surtout à bientôt, pour mieux vivre tous ensemble le parcours unique de chacun de nos enfants.

Olivier de Compiègne  
Président d'Xtraordinaire

Un grand merci aux bénévoles qui nous aident au quotidien ou de façon plus ponctuelle, et à tous les donateurs qui permettent de financer nos actions. Grâce à vous, nous espérons soutenir directement de nouveaux projets de recherche ces prochaines années.

Xtraordinaire regroupe « les familles touchées par une déficience intellectuelle de cause rare liée au chromosome X ». Nous essayons d'agir à partir de chacun de ces éléments de notre identité.

« de cause rare » : chaque « syndrome » doit pleinement être représenté au sein de l'association, d'où l'idée de structurer une organisation avec un délégué par maladie, dès que quelques dizaines de familles sont connues.

« liée au chromosome X » : ce lien nous rend suffisamment nombreux pour mener des actions associatives à bien, comme cette lettre diffusée à 300 médecins spécialisés... et nous unit sur des questions communes comme la

**Le DVD du nouveau film (90 minutes) de l'Expédition Xtraordinaire sera disponible dès cet été. Réservez-le dès à présent pour revivre chez vous les périples de ce tour du monde sur le handicap mental !**

Commande (15€ + 3€ de port) :  
par courrier à Expédition Xtraordinaire, 6 rue de la Croix, 92 000 Nanterre ou en ligne sur [www.ExpeditionXtraordinaire.com](http://www.ExpeditionXtraordinaire.com)

## Journée du 8 mai : les bienfaits d'échanger entre parents



La journée de conférence-rencontre du 8 mai proposait deux temps aux familles :

- Un premier temps le matin regroupait les familles touchées par un même syndrome, autour d'un médecin spécialisé, pour mieux comprendre les avancées des connaissances spécifiques à sa maladie (cf. pages suivantes).
- L'après-midi était consacrée à échanger sur ce que nous avons en commun :
  - ◊ la nécessité de regrouper toutes les déficiences intellectuelles liées au chromosome X au sein d'une même association, pour avoir davantage de poids vis-à-vis de nos différents interlocuteurs d'une part,
  - ◊ et des problématiques similaires au quotidien d'autre part. Les parents se sont répartis en petits groupes pour échanger librement au-

tour de 3 thèmes :

- **Quelle prise en charge pour mon enfant ?** Quelles structures existent, comment choisir celle qui correspond aux besoins de mon enfant ?
- **Frères et sœurs de l'enfant handicapé : les oubliés ?** Honte, jalousie, frustration, mais aussi joie, partage, maturité sont le lot quotidien des foyers, avec la particularité dans le cas de nos maladies liées au chromosome X, que les mères ont, elles aussi, parfois un frère handicapé.
- **Un diagnostic génétique : qu'est-ce que ça change ? À qui j'en parle... ou non ?** Comment a été évoquée l'éventualité d'un diagnostic génétique dans ma famille ? En quoi a-t-il changé notre regard ? Celui des autres ? Dans quelle mesure le diagnostic génétique déculpabilise-t-il les parents ?

Ces tables-rondes offraient aux parents un temps d'écoute réciproque, sans jugement et en toute confidentialité. Cette opportunité sera à nouveau proposée lors de la journée du 2 octobre.

## A vos agendas :

Organisé par Xtraordinaire :

**2 octobre 2010 :** conférence-rencontre pour les familles touchées par le syndrome de Coffin-Lowry ou par une mutation sur le gène ARX.

**Au profit d'Xtraordinaire :**

**4 juillet 2010 :** randonnée avec guide de haute-montagne au Lac la Foux (Mercantour)

**Fin août 2010 :** journée parapente dans le Mercantour (06 15 48 50 70, [ola\\_pepita@hotmail.fr](mailto:ola_pepita@hotmail.fr))

**3 octobre 2010 :** "Trois jeunes filles n...", pièce de théâtre jouée par *La Cancoillotte* à Besançon. [contact@xtraordinaire.org](mailto:contact@xtraordinaire.org)

# “Une nouvelle description de la maladie : le syndrome de Renpenning revisité”



C'est à la fois en tant que co-fondateur d'Xtraordinaire et père et grand-père de garçons porteurs d'une mutation sur le gène *PQBP1* qu'Henri Bulliot a accueilli et remercié les médecins et les familles pour leur investissement dans ce programme de recherche.

« Une nouvelle description de la maladie : le syndrome de Renpenning revisité », c'est ainsi que le Dr David Germanaud présente les résultats de sa thèse.

Ces 50 dernières années, différents médecins à travers le monde avaient donné leur nom à des syndromes rares, descriptions isolées de manifestations cliniques, aujourd'hui rapportées à des mutations dans le gène *PQBP1*. Dans tous les cas, les patients étaient des hommes ou des garçons porteurs d'une microcéphalie (un volume cérébral inférieur à la moyenne).

Le gène *PQBP1* a été mis en évidence en 1999. Quelques années plus tard, en 2003, un consortium européen de recherche sur les retards mentaux liés au chromosome X a montré que des mutations dans ce gène pouvaient être responsables de déficience intellectuelle syndromique. Depuis, 13 patients porteurs d'une mutation sur le gène *PQBP1* ont été diagnostiqués en France.

La comparaison des différents patients porteurs de mutations du gène *PQBP1* rapportés dans la littérature a montré que malgré des noms de syndromes différents (Renpenning, Golabi-Ito-Hall, Sutherland, Hamel), la quasi totalité d'entre eux partageait les symptômes décrits initialement par Renpenning: une microcéphalie, une déficience intellectuelle et un retard de croissance modéré.

Il était donc légitime de chercher à dépasser les descriptions parcellaires rapportées dans la littérature par des examinateurs différents, en réalisant une étude systématique et centralisée des 13 patients français issus de 7 familles différentes (plusieurs membres d'une même famille pouvant être atteints: des frères, des oncles et neveux). Une huitième famille a été

diagnostiquée en France après le début de ce travail de recherche.

Tous les parents et patients ont accepté de participer à cette étude clinique. David Germanaud a ainsi fait « le tour de France » des patients porteurs de mutation dans *PQBP1*, fait ressortir carnets de santé et comptes rendus d'examen médicaux et remplir de nombreux questionnaires sur l'histoire familiale et le développement de leurs enfants. Les patients, enfants et adultes, ont accepté de se laisser examiner et prendre en photo, pour faire avancer la connaissance sur cette maladie.

**Le Dr David Germanaud a ainsi identifié 7 points communs** à au moins 11 des 13 patients :

**1. une microcéphalie** : tous les patients ont une croissance insuffisante du périmètre crânien, comparé à celui de leurs parents et à la moyenne de la population. Il est à noter que la réduction du volume cérébral semble se faire de façon proportionnelle, sans particularité visible, à l'heure actuelle, en IRM.

**2. une petite taille, et un poids proportionnellement plus faible encore**, d'où une certaine maigreur des patients. Ces mesures doivent également être comparées à celles des parents.

**3. une faiblesse progressive de la musculature du haut du dos**, particulièrement chez les sujets les plus âgés. Une activité sportive régulière, comme la natation, pourrait limiter cette atteinte.

**4. une difficulté à plier le pouce et à l'opposer au cinquième doigt**, qui n'entraîne pas nécessairement de gêne au quotidien.

**5. une voix nasonnée avec des otites fréquentes**, qui sont le signe d'une insuffisance du voile du palais.

**6. des singularités dans les traits du visage** : un visage plutôt triangulaire, des sourcils dépilés sur le côté, des cheveux raides et épars, le pavillon des oreilles mal ourlé ou replié et un nez plutôt fort, “de boxeur”.

**7. et une déficience intellectuelle modérée à légère**, avec des capacités d'adaptation au quotidien plutôt meilleures que ne le laisseraient supposer les résultats des tests. Les sujets étudiés ont souvent un caractère plutôt anxieux. Beaucoup ont aussi des troubles de l'attention et du contrôle moteur. Certains présentent enfin des symptômes autistiques plus ou moins marqués.

**Quels sont les enjeux de cette étude ?**

Le premier enjeu est de faciliter le diagnostic : la présence simultanée de tous ces signes chez un patient doit orienter le généticien ou le neuropédiatre vers la recherche d'une mutation sur le gène *PQBP1*. Cette étude fera donc l'objet d'une publication dans des revues internationales, pour que, petit à petit, de plus en plus de familles puissent connaître l'origine des difficultés de leurs enfants.

Les conclusions de cette recherche devraient contribuer à limiter le nombre d'examen pour diagnostiquer la cause d'une microcéphalie. En effet, lorsqu'un volume cérébral bien inférieur à la moyenne est observé chez un patient, une batterie d'examen médicaux, d'analyses, de tests sont en général proposés pour en comprendre l'origine. **La description de ces signes visibles, observables en consultation sans faire d'examen intrusifs, permet donc de faire gagner du temps et de l'énergie tant aux familles qu'aux médecins, pour aller directement à la recherche d'une mutation sur le gène *PQBP1*.** Il y a donc également un intérêt en termes de coût de santé publique.



**Avec beaucoup de pédagogie, le Dr David Germanaud a présenté sa thèse : mieux décrire la maladie, pour que d'autres familles puissent aussi avoir un diagnostic.**

Pour les familles en errance diagnostique, qui ne savent pas d'où viennent les difficultés de leur enfant, avoir un diagnostic génétique permet de mettre un nom sur la maladie, d'avoir un conseil génétique et d'éviter d'éventuels sur-handicaps.

**A partir de l'étude de David Germanaud, on peut déjà proposer quelques conseils concernant les patients porteurs d'une mutation sur le gène PQBP1 :**

- leur maigreur est constitutionnelle : il ne sert donc à rien de forcer ces enfants à manger pour qu'ils grossissent, car leur tissu gras est naturellement pauvre.

- plusieurs patients présentent un strabisme ou une hypermétropie : un examen de la vue systématique au moment du diagnostic peut éviter de passer à côté d'une gêne quotidienne qui peut facilement être corrigée.

- des séances de kinésithérapie pour muscler la ceinture du membre supérieur, ou des activités sportives régulières pourraient atténuer l'évolution de la faiblesse musculaire dorsale.

- les otites fréquentes sont dues à une insuffisance du voile du palais, qui nécessite une prise en charge potentiellement différente de la classique ablation des amygdales.

- au niveau du comportement, il faut être vigilant à l'apparition de troubles anxieux, de difficultés de sommeil, au déficit attentionnel ou aux troubles autistiques, qui justifient une prise en charge éducative précoce, voire médicamenteuse.

Comme le disait le Pr Vincent des Portes, neuropédiatre et coordonnateur du Centre de référence sur les déficiences intellectuelles liées au chromosome X venu de Lyon, « **L'étude de David Germanaud est la première pierre d'un travail qui va se prolonger ensuite** ». En effet, de nombreux autres projets de recherche sont menés autour de la pathologie liée au gène PQBP1 :

- L'analyse de modèles animaux, chez qui on inactive le gène *PQBP1*, permet de mieux comprendre le rôle de PQBP1 dans la croissance du cerveau, mais aussi ses autres fonctions. Les chercheurs ont par exemple observé qu'un ver minuscule, le nématode, chez qui on "casse" le gène PQBP1, ne fabrique plus ces cellules grasses ; ces résultats éclairent donc la maigreur observée chez les patients.
- Dans le cadre de Neurospin, centre de neuro-imagerie du CEA, un programme spécifique d'étude des déficiences intellectuelles en général, et des microcéphalies primitives en particulier, est en cours.
- Enfin, un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) a pour objet de préciser le fonctionnement neuropsychologique des patients porteurs de déficiences intellec-

tuelles liées au chromosome X.

Pour que ce tout ce travail porte désormais du fruit, il faut qu'il fasse l'objet de publications dans des revues internationales spécialisées et que le Dr David Germanaud le présente lors de congrès auprès de neuropédiatres et généticiens. Xtraordinaire contribuera à la rédaction de documents à destination des familles, via Orphanet et son site Internet.

*En participant à cette recherche, le Dr David Germanaud et les familles ont contribué à faire avancer les connaissances sur cette maladie : Merci à chacun !*



**Des parents, mais également des personnes Xtraordinaires elles-mêmes sont venus mieux comprendre la maladie qui les concerne.**

**Même si cette étude n'apporte pas encore de réponse thérapeutique, elle donne déjà quelques conseils aux parents.**

**Ces conférences sont aussi l'occasion de poser les questions qui nous taraudent, sur la transmission héréditaire, sur les perspectives de traitements, ...**

**Métaphores utilisées pour illustrer la complexité du cerveau et la génétique**

**Le Dr David Germanaud a fait preuve de beaucoup de pédagogie pour décrire les mécanismes complexes de la nature humaine : nous reprenons ici quelques unes de ces images, qui peuvent être utiles à toutes les familles Xtraordinaires.**

**La cellule ?** Une petite usine en forme de poche avec, en son centre, un noyau. Les chromosomes à l'intérieur du noyau sont comme des livres dans une bibliothèque. Ils renferment l'information génétique, la recette pour fabriquer un homme. Les bandes noires et blanches du chromosome sont comme les chapitres d'un livre, les gènes en sont les phrases, qui donnent les instructions pour fabriquer les protéines avec lesquelles la cellule construit l'individu. Cette information est codée à partir d'un alphabet de 4 lettres, A, T, C, G, qui constitue le code génétique. S'il y a une erreur dans la recette - une ou plusieurs lettres fausses - la cellule ne pourra pas fabriquer correctement la protéine. Et si cette protéine intervient dans le développement ou le fonctionnement du cerveau, ceux-ci seront alors perturbés.

**Le cerveau ?**

Le plus passionnant de tous nos organes ! Alors que vous faites la taille d'un germe de haricot, un petit tube se crée avec quelques boursoflures, qui vont devenir le cerveau de l'adulte. Il est déjà constitué de plusieurs milliers de cellules, qui vont se multiplier jusqu'à 100 milliards de cellules et créer des connexions entre elles : un million de milliards - un nombre comparable au nombre d'étoiles dans la Voie lactée ! Ces connexions entre les neurones, les cellules du cerveau, génèrent notre fonctionnement cognitif. Le développement et le fonctionnement du cerveau peuvent être perturbés par des facteurs externes liés à l'environnement (l'alcool par exemple), ou par des facteurs internes, d'origine génétique.

**Qu'appelle-t-on déficience intellectuelle syndromique ?**

Lorsqu'un gène est muté et que la protéine qu'il code intervient à la fois dans le fonctionnement du cerveau et dans d'autres fonctions (visage, cœur, rein, peau, ...), la conséquence est la perturbation à la fois du développement intellectuel et du développement d'autres fonctions ou organes. La déficience intellectuelle est alors dite syndromique. Tout l'enjeu des travaux de recherche clinique, dans ce type de déficience intellectuelle, est d'identifier et de décrire un ensemble de signes associés, facilement observables, qui devront être recherchés par le médecin face à un patient sans diagnostic. Il s'agit, en quelque sorte, de déduire directement de ces signes, au cours d'une consultation, l'existence d'un syndrome de Renpenning, par exemple, pour pouvoir demander rapidement la confirmation par une analyse génétique moléculaire (en recherchant une mutation sur le gène PQBP1 précisément pour un syndrome de Renpenning).

# Le Dr Vassili Valayannopoulos présente les espoirs suscités par la recherche sur le déficit en transporteur de créatine

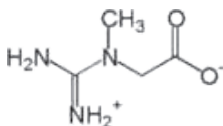
Carine Schneider est la maman de Quentin, 7 ans, qui présente un déficit en transporteur de créatine. Elle a accepté d'être déléguée auprès de l'association Xtraordinaire, pour être le relais auprès des familles touchées par cette maladie. Informaticienne et également rédactrice d'un blog sur les maladies de la créatine, Carine tente d'expliquer la maladie et les perspectives encourageantes de la recherche présentées par le Dr Vassili Valayannopoulos le 8 mai dernier. Pour la contacter : [creatine@xtraordinaire.org](mailto:creatine@xtraordinaire.org)



La maladie du déficit en transporteur de la créatine est une maladie rare, dont l'origine génétique se situe sur le chromosome X. La cause de cette maladie est l'altération d'un gène qui code pour le transporteur de la créatine, dont le nom est SLC6A8 (pour famille 6 membre 8 des transporteurs solubles).

## Qu'est-ce que la créatine ?

La créatine est un constituant synthétisé à partir d'acides aminés dans le foie et le pancréas. Elle se retrouve aussi dans la nourriture. Cette molécule est utilisée dans le cerveau, les muscles et le cœur. Associée au phosphate, elle joue un rôle majeur comme source de l'énergie chimique au sein des cellules (C'est d'ailleurs pour cela qu'on la retrouve dans la vente de produits pour les sportifs afin d'améliorer les performances lors d'efforts rapides et intenses).



Formule de la molécule de créatine

En 2006, des études ont montré qu'elle avait également un rôle de neuromédiateur, en régulant la transmission de l'information d'une cellule du cerveau à l'autre.

On comprend donc bien que l'absence de cette molécule dans le cerveau a des conséquences importantes et nombreuses pour les malades. Tous les patients présentent un retard mental. Les garçons sont particulièrement touchés et présentent un retard psychomoteur, avec un fort retard de langage.

Les patients peuvent en outre présenter certains des symptômes suivants :

- des traits autistiques plus ou moins sévères, de l'agitation, des troubles du comportement,
- une épilepsie, dont les conséquences peuvent être graves lorsqu'elle résiste à tout traitement,
- des signes neurologiques plus spécifiques - un syndrome extrapyramidal, qui entraîne une dystonie : une difficulté à coordonner les mouvements et le tonus musculaire, qui peut entraver la marche ou les gestes du quotidien,
- de l'hypotonie.

Le retard mental est dit "non-syndromique", car il ne semble pas associé à d'autres signes particuliers (traits du visage, éventuelles malformations), qui permettraient de soupçonner ce diagnostic précisément.

**Le déficit en créatine peut provenir soit d'un défaut de synthèse, soit d'un défaut de transport.**

## Un transporteur pour la créatine ?

En effet, la créatine a plusieurs "barrières" à traverser pour atteindre le cerveau :

- la barrière hémato-encéphalique, pour passer du sang au cerveau,
- puis la membrane des neurones, cellules du cerveau.

**La maladie du déficit en transporteur de créatine est liée au chromosome X.** Elle touche majoritairement les garçons, dont l'altération d'un gène sur leur unique chromosome X s'exprime nécessairement, tandis que les filles peuvent compenser l'altération du gène d'un de leur chromosome X par le deuxième chromosome X. Cette compensation est malheureusement parfois partielle, ce qui explique que, dans certains cas, des filles peuvent également être touchées, mais, en général, de façon moindre.

Cette maladie peut se transmettre soit par un parent porteur du gène altéré (la mère), soit survenir lors de la grossesse - on parle alors de néo-mutation.

30 patients ont été recensés en 2006/2007, d'autres ont été diagnostiqués depuis. Mais la découverte récente de cette maladie fait qu'elle reste très largement sous-diagnostiquée, notamment chez les adultes. Ce chiffre pourrait rapidement augmenter en faisant davantage connaître cette maladie, et en rendant son dépistage systématique chez les patients avec un retard mental et un retard de langage.

**Il existe différentes possibilités de diagnostiquer la maladie :**

- une spectroscopie lors d'une IRM cérébrale (une cartographie chimique des principales molécules du cerveau) vérifie la présence ou non du pic de créatine ;
- une analyse urinaire montre un taux élevé d'excrétion de la créatine (car elle ne peut pas pénétrer dans le cerveau) ;
- On peut aussi étudier l'incorporation de la créatine dans les cellules, par exemple sur une culture de fibroblaste obtenue par une biopsie de peau.

L'analyse génétique sur le chromosome X du gène SLC6A8 confirme la maladie.

Cette maladie, actuellement sans cure, suscite beaucoup d'espoirs. Plusieurs axes de recherche sont à l'étude.

Comme pour toutes les maladies génétiques, les parents évoquent souvent la thérapie génique (qui consiste à inoculer un virus fabriquant des molécules avec le code génétique corrigé).

Cependant, cette maladie est aussi une maladie métabolique et il y a ainsi d'autres possibilités de recherche et de tentatives de médication, plus prometteuses pour l'instant.

Le déficit en transporteur de créatine est une maladie métabolique, d'origine génétique. Le métabolisme est la transformation des différents composés chimiques que l'organisme reçoit, soit par l'alimentation, soit que l'organisme synthétise pour son bon fonctionnement.

## Objectif de la recherche : faire entrer la créatine dans les cellules du cerveau



**Le Dr Vassili Valayannopoulos, du Centre de référence sur les maladies métaboliques, à l'hôpital Necker-Enfants-Malades, à Paris, a présenté avec enthousiasme les différentes pistes de recherche pour trouver un traitement pour les enfants atteints d'un déficit en transporteur de créatine.**

### a) Donner les ingrédients nécessaires à la fabrication de la créatine :

Les acides aminés arginine et glycine sont les précurseurs de la composition de la créatine. Il a été tenté de donner aux patients ces acides aminés en suppléments alimentaires, mais les essais cliniques n'ont pas été concluants : malgré la présence des enzymes pour générer la créatine, celle-ci ne se retrouve pas dans le cerveau.

### b) Transformer la molécule de créatine pour qu'elle traverse naturellement les membranes des cellules, sans utiliser le transporteur défectueux :

- Les membranes des cellules sont généralement hydrophobes, alors que la molécule de créatine est hydrophile et soluble dans l'eau (ce serait comme mélanger de l'huile et de l'eau). Aussi, des équipes de recherche transforment la créatine pour la rendre soluble aux graisses, afin qu'elle puisse traverser les membranes de manière passive.
- Lors d'une récente publication, l'équipe de l'hôpital des enfants de Barcelone a expliqué avoir créé un ester éthylique de créatine et ont eu des résultats positifs d'apport de la créatine à des cellules de la peau lors de tests sur échantillons. Mais, lors des essais cliniques, cette molécule n'a pas eu d'effet sur les patients malades et il est probable que l'ester ait été absorbé par l'organisme avant d'avoir atteint le cerveau.
- Actuellement, l'équipe du Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse du CEA de Saclay travaille aussi sur un ester de créatine, qui est en phase de perfectionnement. Un premier test in vitro révèle sa présence dans les cellules de fibroblastes en contact avec cet ester. La prochaine étape serait de faire l'expérience avec un modèle artificiel de barrière sang/cerveau pour simuler le pas-

sage du sang aux cellules nerveuses avec l'ester de créatine.

### c) Chercher une molécule "navette" pour la créatine

Un autre axe de recherche est de chercher à fabriquer une molécule vecteur d'autres molécules : une molécule "navette" à laquelle la créatine se collerait pour traverser la membrane des neurones du cerveau.

### d) Utiliser ou créer une molécule proche de la créatine compatible avec le transporteur défectueux

Enfin, une autre stratégie consiste à rechercher une molécule qui s'adapterait au transporteur défectueux et qui aurait une structure la plus proche possible de la créatine.

Dans ce but, le gène du transporteur de la créatine a été modélisé par informatique ainsi que les différentes mutations connues de ce gène.

A partir de chaque modèle de transporteur muté, la molécule de créatine a été analysée et, en retirant un atome ou en modifiant une liaison, des molécules compatibles existantes ont été trouvées ou sont en synthèse.

Les premiers essais in vitro sur une molécule existante testée prouvent que la modélisation est proche de la réalité. Et, cette première molécule est une molécule connue pour sa non toxicité. Si les molécules suivantes montrent la même efficacité, d'autres tests plus poussés que ceux in vitro seront effectués ainsi que la vérification de la non toxicité pour l'organisme. Si cela est positif, la procédure de demande d'essais cliniques sera enclenchée ; ils pourraient avoir lieu d'ici quelques années.

Cela donne donc l'espoir d'un médicament à la carte pour les patients selon le type de mutation, car tous les patients n'ont pas la même mutation du gène. Avec des bébés cependant. Cette recherche ne pourra malheureusement pas aider les patients n'ayant pas de transporteur, seulement ceux ayant un transporteur défectueux. Il est à noter également que certaines molécules pourront s'avérer instables et donc inutilisables.

Ainsi, ces recherches sur cette maladie, nous donnent de l'espoir, car cette maladie est connue depuis quelques années seulement et la complexité du cerveau laissait entendre qu'une cure serait quasi-impossible. Elles sont le fruit de l'articulation entre plusieurs découvertes, issues d'équipes de pays différents (comme l'université de l'hôpital d'Amsterdam VU Medical Center, qui a identifié le gène en cause) et la collaboration avec d'autres structures que les laboratoires habituels, comme par exemple l'École de Chimie de Paris.

Il existe une maladie rare, sœur de celle-ci : le déficit en synthèse de la créatine (le corps des patients ne parvient pas à fabriquer la créatine), dont les conséquences sont les mêmes sans traitement. Or, cette maladie se soigne aujourd'hui par apport de créatine avec d'autres compléments, et il s'avère que ce traitement diminue l'épilepsie et que le pic de créatine apparaît à l'IRM spectro. En outre, plus les patients sont diagnostiqués et traités tôt, plus les symptômes de la maladie disparaissent. Il est donc censé de penser que cela pourrait se passer de même pour les malades du transporteur de la créatine si un médicament à vie était trouvé.



**Le Dr Delphine Héron, coordonnatrice du centre de référence "Déficiences intellectuelles de causes rares", à Paris, était également présente. Elle a pu préciser que le diagnostic de déficit en transporteur de créatine, qui peut se faire simplement par analyse d'urine, est intégré, dans les nouvelles recommandations des Centres de référence parmi les examens à réaliser pour la recherche d'une cause à un retard global de développement.**

**Le maillage des centres de référence et de compétences doit permettre dans toute la France de faire suivre régulièrement les patients auprès de médecins spécialisés dans ces maladies rares.**

C'est pour cela que le diagnostic systématique de la maladie de la synthèse de la créatine pourrait se faire à la naissance. Le Docteur Delphine Héron, également présente lors de cette conférence, a précisé que le diagnostic du déficit en transporteur de créatine, lui, fait partie des nouvelles recommandations des Centres de référence sur les déficiences intellectuelles de causes rares, parmi les autres examens réalisés pour trouver une cause à un retard global de développement.

*Tous nos remerciements vont donc à toutes les équipes de recherche travaillant sur cette maladie et en particulier au docteur Vassili Valayannopoulos de l'Hôpital Necker-Enfants Malades, dont l'investissement personnel et l'enthousiasme ont redonné espoir aux parents présents à cette conférence.*

# L'Assemblée Générale : l'occasion de faire le bilan du chemin parcouru et de lancer des pistes de développement de l'association

## REPRESENTER : Être "la voix des familles" auprès :

- Des centres de références et de compétences
- De l'Alliance Maladies Rares, l'UNAPEI, la Fondation Lejeune, ...
- Des médias (notamment via l'Expédition Xtraordinaire -Tour du monde sur le handicap mental)
- Et lors de congrès scientifiques

### Et notamment en 2009 :

Invitation de toutes les associations de Déficience Intellectuelle de cause rare à construire une représentativité auprès des instances publiques et des professionnels

Intervention lors d'un congrès de génétique à Marseille: "Informez sa famille du risque génétique", dans le cadre des révisions des lois de bioéthique.

Intervention aux 40 ans de l'OCH sur l'annonce du diagnostic

## INFORMER

- 5 000 connexions par mois sur [www.Xtraordinaire.org](http://www.Xtraordinaire.org)
- Conférences-rencontres
- La Lettre et le dossier "*Comprendre le diagnostic génétique de mon enfant - avancées et perspectives de la recherche*"
- Plus de 10 000 dépliant diffusés
- Référencement sur Orphanet

### Et notamment en 2009 :

Edition à 500 exemplaires de la Lettre Xtraordinaire n°5 "Au cœur d'un laboratoire de génétique - Mieux vivre une consultation médicale: trucs et astuces de parents"

Obtention par Céline Vernet, vice-présidente, du Diplôme Interuniversitaire sur la déficience intellectuelle.

## SOUTENIR LA RECHERCHE

- Accompagnement des familles participant à des programmes de recherche à Lyon
- Financement d'aspects logistiques (déplacements, repas, ...)
- Diffusion et vulgarisation des résultats

### Et notamment en 2009 :

Présence auprès des familles participant aux programmes de recherche à l'Institut des Sciences Cognitives de Lyon

Prise en charge des frais de déplacement de 2 orthophonistes étudiant les spécificités du langage chez les patients ARX.

## FACILITER LA SOLIDARITE ENTRE LES FAMILLES

- Accueil et écoute des familles par téléphone ou par mail
- Mise en relation des familles par sujets ou par maladie
- Animation d'un forum sur internet

### Et notamment en 2009 :

12 nouvelles familles accompagnées dans leur découverte du diagnostic

Un pique-nique proposé aux familles de Rhône-Alpes

## Rapport financier

Les ressources financières de l'association viennent en grande partie des adhésions et dons. Deux subventions ont été octroyées, par la Fondation Apicil et le Conseil Général de Savoie pour la formation sur le handicap mental d'un membre du bureau. L'augmentation globale des produits en 2009 masque donc la baisse du nombre de personnes qui ont cotisé ou donné à Xtraordinaire. Il est donc impératif de toucher chaque année de nouveaux adhérents-donateurs: c'est à chacun de mobiliser son entourage !

Henri Bulliot précise que 42% des produits, soit presque la moitié, sont le fruit de subventions, de dons d'associations, ou de manifestations : en 2009, les bénéfices de plusieurs chorales (de l'Arve et d'Annecy) et d'une troupe de théâtre (le Groupe Signes) en région lyonnaise ont été reversés à Xtraordinaire.

**Si vous aussi, vous connaissez des actions à réaliser au profit d'Xtraordinaire (club sportif, chorale, théâtre, ...), réalisons-les ensemble !**

Résultat	2009	2008
<b>Produits</b>	<b>13 446 €</b>	11 925 €
Produits financiers	769 €	451 €
<b>Charges</b>	<b>5 688 €</b>	7 554 €
<b>Résultat de l'exercice</b>	<b>8 527 €</b>	4 822 €

Les produits	2009	Nb 2009
Mbres actifs (familles concernées)	500 €	21
Mbres sympathisants (proches)	1 340 €	57
Mbres donateurs	9 706 €	87
Subventions	1 900 €	2
<b>Total Produits</b>	<b>13 446 €</b>	167

Les charges du poste "Informer-former" sont essentiellement liées à l'impression et à la diffusion des supports de communication (Dossier Recherche et Lettre 4 et 5) et exceptionnellement aux frais de formation pour le Diplôme sur le handicap mental d'un membre du bureau, couverts intégralement grâce à plusieurs subventions.

### Les charges par objectif

Permettre aux familles de partager leur expérience	695 €	12%
Informer, s'informer, se former	4 001 €	70%
Accompagner les programmes de recherche	214 €	4%
Frais de fonctionnement	778 €	14%

**Total des Charges : 5 688 €**



**Henri Bulliot (à droite) a présenté le rapport financier, avant de laisser la parole, mais aussi le poste de trésorier à Hervé Wright (à gauche), membre du Conseil d'Administration depuis l'année dernière. Merci à tous les deux pour votre précieuse collaboration! Nous savons les comptes d'Xtraordinaire entre de bonnes mains.**

En conclusion, la trésorerie actuelle d'Xtraordinaire permet de soutenir l'accompagnement de programmes de recherche à hauteur de 25 000 € et d'avoir un fond de roulement pour envisager l'année N+1 avec sérénité. Si elle est confortable par rapport aux projets actuels d'Xtraordinaire, elle est encore insuffisante pour financer efficacement des projets de recherche : il faut, pour cela, disposer d'environ 25 000 € chaque année !

**La mobilisation de tous est nécessaire, pour faire adhérer notre entourage - familles, amis, voisins, collègues, et pour développer toutes sortes d'initiatives susceptibles de mieux faire connaître nos maladies et de récolter des fonds.**

## Les projets-phare pour 2010

- 2 journées-rencontres par syndromes à Paris, pour les familles touchées par
    - Un déficit en transporteur de créatine et le syndrome de Renpenning, le 8 mai
    - Une mutation sur le gène ARX et le syndrome de Coffin-Lowry, le 2 octobre
  - La participation à l'évaluation du Centre de référence de Lyon
  - L'animation du collectif d'associations sur les déficiences intellectuelles de cause rare
  - La reprise de l'accompagnement des familles participant à l'essai thérapeutique sur l'X Fragile
- ... en plus des missions récurrentes: comptabilité, accueil et lien entre les familles, information auprès des médecins, ...

### Des contraintes fortes de développement :

**Pour mener à bien tous ces projets, Xtraordinaire doit prendre en compte de fortes contraintes :**

- ◇ Des familles peu disponibles pour un engagement associatif, du fait de la charge du handicap au quotidien, des préoccupations et démarches pour trouver une structure adéquate, et d'un cheminement psychologique parfois long et difficile.
- ◇ Un éclatement géographique du fait de la rareté de nos maladies pour organiser des sorties et activités ensemble.
- ◇ Un déficit de diagnostic important : souvent, seules les familles avec plusieurs garçons touchés sont diagnostiquées. Chaque syndrome ne concerne que 1 à 40 personnes pour l'instant.
- ◇ Une taille d'association encore insuffisante pour financer des programmes de recherche.

### D'où une évolution de l'organisation :

Fort de ces constats, Xtraordinaire

- ◇ s'appuie sur **l'engagement de bénévoles non concernés par le handicap** lié au chromosome X (cf. leurs portraits au dos de cette page ),
- ◇ et mobilise les familles touchées par un même syndrome en organisant des rencontres-conférences par maladie. **L'engagement d'un parent-relais pour chacune des principales maladies** représentées par Xtraordinaire doit permettre d'animer l'échange entre familles concernées.

### Ces évolutions ont conduit à la rédaction d'un règlement intérieur :

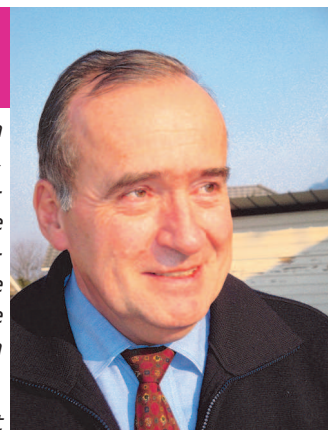
La création de commissions par projet ou par maladie: "Commission accueil à l'ISC", "Commission administrative", "Commission pour telle maladie", ... Dorénavant, les personnes engagées, membres d'une commission, auront une voix délibérative à l'assemblée générale, au même titre que chaque foyer concerné par le handicap lié au chromosome X. Chaque commission est représentée au conseil d'administration; les membres engagés y sont éligibles.

Les rapports moral et financier, le renouvellement du Conseil d'Administration et le nouveau règlement intérieur ont été approuvés à l'unanimité. Le Conseil d'Administration valide la nomination de Hervé Wright au poste de trésorier en remplacement de Henri Bulliot qui devient vice-trésorier. Le Conseil d'Administration renouvelle également les mandats du président, Olivier de Compiègne, de la vice-présidente, Céline Vernet et de la secrétaire, Marie-Odile Claudel.

## En coulisse : des bénévoles Xtraordinaires !

Marié et père de 3 garçons dont Flavien âgé de 29 ans, trisomique, j'ai fait la connaissance de la famille Bulliot, car nos fils sont tous les deux comédiens dans le groupe Signes. Au fil du temps, nous avons sympathisé avec Henri et Chantal, puis échangé sur la gestion de l'association Xtraordinaire. Ma profession de responsable comptable dans une société importante de distribution de produits métallurgiques n'a pas échappé à Henri, qui m'a alors proposé de m'investir dans l'association, d'abord pour le seconder et le renseigner, ensuite pour prendre la responsabilité du poste de trésorier. Cette prise de responsabilité a été possible dès mon passage à la retraite. Je me sens à l'aise dans cette fonction et suis heureux d'apporter mes compétences en comptabilité à l'association.

Hervé Wright



Durant notre période dite active, nous avons été tous deux professeurs de mathématiques, en collège pour l'un, en lycée (classe préparatoire) pour l'autre.

En 1998 sonne l'heure de la retraite ... Pas celle immortalisée dans les livres d'histoire mais celle dont il est question dans les médias (et ailleurs) aujourd'hui. Très vite, le besoin de quelques activités se fait sentir. Nous connaissons la famille Bulliot de longue date puisque nous avons habité de nombreuses années dans le même immeuble à Lyon, années au cours desquelles nous avons pu apprécier leurs très grandes qualités humaines.

En octobre 2006, Henri et Chantal Bulliot nous annoncent la création d'Xtraordinaire et sollicitent leurs amis pour soutenir l'association. En mai 2007, l'association grandissant, un appel pour aider Henri au secrétariat et à la comptabilité est lancé. Notre engagement date de cette époque.

Et nous voici donc avec vous pour apporter notre petite pierre à l'édifice : saisie des données comptables, mise à jour des fichiers, et coups de main pour l'accueil ou le service lors de conférences organisées à Lyon...

Jean-Marie et Mady Gauthier



Mariée et maman de trois enfants, je suis en congé parental depuis la naissance de notre second enfant. Notre séjour en Haute-Savoie ayant l'air de durer, je me suis mise à la recherche d'une activité pour occuper les heures de sieste. J'ai alors fait la connaissance de Céline Vernet qui me parle du besoin d'Xtraordinaire au niveau secrétariat. C'est ainsi que j'ai rejoint les rangs de l'association pour mon plus grand plaisir.

Au programme : publipostage, relations avec l'imprimeur, organisation des conférences (recherche de salle, de traiteur, ...).

Les sourires sur les visages des parents et de leurs enfants à la fin de la journée du 8 mai confortent mon engagement !

Cécile Arlery

### Envie de nous rejoindre ?

Je souhaite adhérer à l'association Xtraordinaire en qualité de :

Parent ou tuteur d'une personne handicapée, préciser éventuellement

ses Nom, prénom, \_\_\_\_\_ date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_

son Handicap: \_\_\_\_\_

Ami / Proche / Sympathisant

Professionnel du handicap ou association

**Mes coordonnées** (\* champs obligatoires):

NOM / Prénom \*: \_\_\_\_\_

Adresse \*: \_\_\_\_\_

CP Ville\*: \_\_\_\_\_

N° tél: \_\_\_\_\_

email : \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

J'adhère à l'association (adhésion: 15€), pour m'associer à la cause des personnes Xtraordinaires

j'adhère et je fais un don de \_\_\_\_\_ € (dont 15€ d'adhésion)

à l'ordre de Xtraordinaire par chèque joint. Envoi à Xtraordinaire, chez M. Wright, 5 rue du domaine, 69 130 Ecully (vos dons et cotisations ouvrent droit à une déduction d'impôt de 66% du montant des dons versés)

Fait à \_\_\_\_\_ le \_\_/\_\_/\_\_ Signature: \_\_\_\_\_

## Nous avons besoin de VOUS

Une question?  
Une remarque ?  
Une suggestion ?  
Proposer vos services?

[contact@xtraordinaire.org](mailto:contact@xtraordinaire.org)

09 70 40 61 40

[www.Xtraordinaire.org](http://www.Xtraordinaire.org)