

Les avancées médicales et scientifiques concernant la trisomie 21 en liaison avec le diagnostic prénatal

**La trisomie décrite hier n'est pas celle d'aujourd'hui
et encore moins celle de demain!!**

Comme toutes les pathologies!!!

AFRT: Association pour la
Recherche sur la Trisomie 21



Paris 30 Janvier 2013

Le cas de la trisomie 21 et du dépistage

- La trisomie 21 est « mal » connue
- La pathologie **se voit** et donc elle **fait peur** au delà de ce qu'elle est vraiment (idées fausses et exagérées)
- La trisomie 21 est **facile à détecter** aujourd'hui
- On **ne pourra pas guérir** puisque la cause est un **chromosome entier** contenant environ 400 gènes!!!

Alors c'est un cas d'école pour l'éthique du diagnostic pour tous

Mieux connaître la trisomie 21

- La trisomie 21 est une **pathologie complexe**, qui associe un retard mental, une physionomie souvent particulière et des complications physiologiques, en particulier des malformations cardiaques et digestives et un risque accru de développer une leucémie.
- Il n'y a **aucun symptôme spécifique** à la trisomie 21, tous existent aussi dans la population générale.
- La pathologie est caractérisée par **l'accumulation de signes cliniques et leur plus grande fréquence** que dans la population générale.
- Sa fréquence est la même dans tous les pays du monde, voisine de **1/750 -1/2000**. Elle augmente avec l'âge maternel
- **70 000** personnes atteintes de trisomie 21 en France, **500 000** en Europe et **3,5 millions dans le monde!!**

Est-ce une maladie(syndrome) d'une particulière gravité?(I)

- **Espérance de vie**: aujourd'hui de **65 à 70 ans** alors qu'elle était de **12 ans en 1947!!**.
- **Maladies et handicaps associés de mieux en mieux soignés**:
 - cardiopathies **bien opérées**
 - leucémies plus fréquentes mais **très bonne rémission**
 - problèmes bucco-faciaux de **mieux en mieux soignés**
 - retard psychomoteur **de mieux en mieux pris en charge**
 - problèmes auditifs et oculaires **mieux dépistés et donc mieux soignés**
 - maladie d'Alzheimer **pas plus fréquente** que dans la population générale (contrairement à ce qui est dit en général) mais plus précoce et plus rapidement fatale

Est-ce une maladie d'une particulière gravité?(II)

A) Les personnes atteintes de T21 ont une vie sociale

- vont à l'école, au collège même s'il existe des déficits dans certains apprentissages
- sont insérées dans la vie active soit en milieu dit protégé soit ordinaire
- ont certains dons exceptionnels: mémoire, écoute de l'autre, dons artistiques et sportifs

A) Les personnes atteintes de T21 sont protégées:

- contre des cancers solides
- contre les maladies cardiovasculaires
- contre un début très très précoce de maladie d'Alzheimer

la recherche clinique

- Elle permet de définir précisément les symptômes, de façon à améliorer la prise en charge et l'information des familles.
- Troubles du sommeil: apnées et fragmentation
- Troubles auditifs:
- Alimentation (*Etudes de Unonu et al. 1992; de Spender et al. 1996, Hennequin et al. 2005*) - Les patients mastiquent plus longtemps des aliments mous mais surtout des aliments durs comme carottes et pommes et avalent sans mastiquer; ceci peut avoir comme conséquences: **des problèmes de constipation, des carences en vitamines, des déficits immunitaires et un risque très accru d'obésité!**
- Aspects cardiaques: rythme, VO max
- Ostéoporose (*étude américaine 2012 sur 17 hommes et 13 femmes*) : faible masse osseuse, les hommes plus précocement que les femmes; **la formation des os est altérée mais pas la résorption contrairement à la population générale!**

Maladie sans thérapie possible?

Pourra-t-on soigner la déficience intellectuelle?

A) il faut savoir la définir précisément pour chaque type de déficit

B) il faut connaître précisément les anomalies neuronales:

Le cerveau est normal ou presque à la naissance mais toujours atypique à l'âge adulte; les différences apparaissent après les premiers mois de vie avec un ralentissement du développement du cervelet, de l'hippocampe, du cortex frontal; le dysfonctionnement hippocampique est plus tardif et plus important que celui du lobe frontal

- **Tout n'est pas défini à la naissance et le développement est différent pour chaque individu atteint de T21**
- c'est une **pathologie du développement**: mieux connaître les différents aspects de ce développement et enrayer les handicaps surajoutés

Profile neurocognitif des patients avec T21

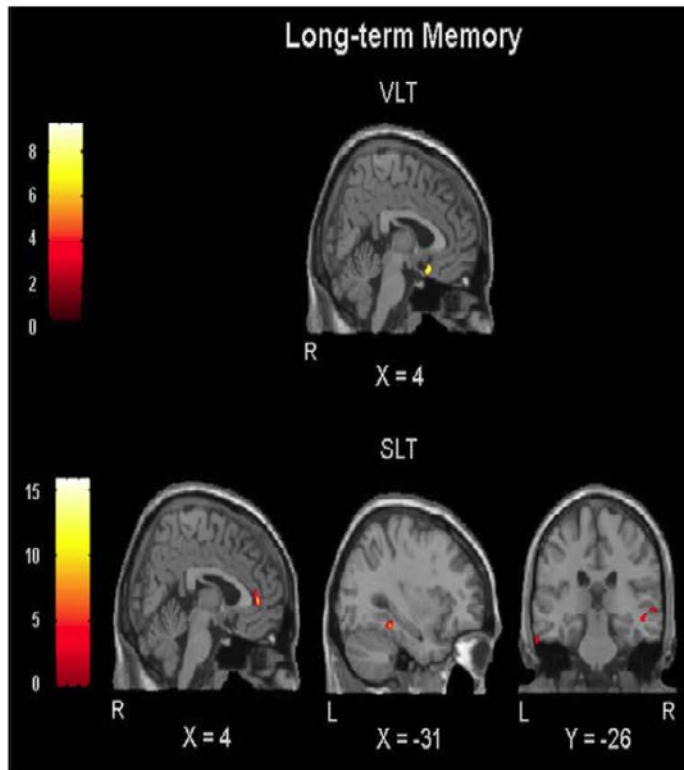
- **IQ: 35 - 70**
- **Fonctions peu altérées:**
 - Mémoire à court terme spatiale et visuelle
 - apprentissage associatif
 - mémoire implicite à long terme (*in mice: Fear conditioning*)
- **Fonctions altérées**
 - langage (syntaxe)
 - Mémoire à court terme verbale
 - mémoire explicite à long terme (*in mice: Morris Water Maze*)

- **Etude en RMN du groupe de S. Vicari**

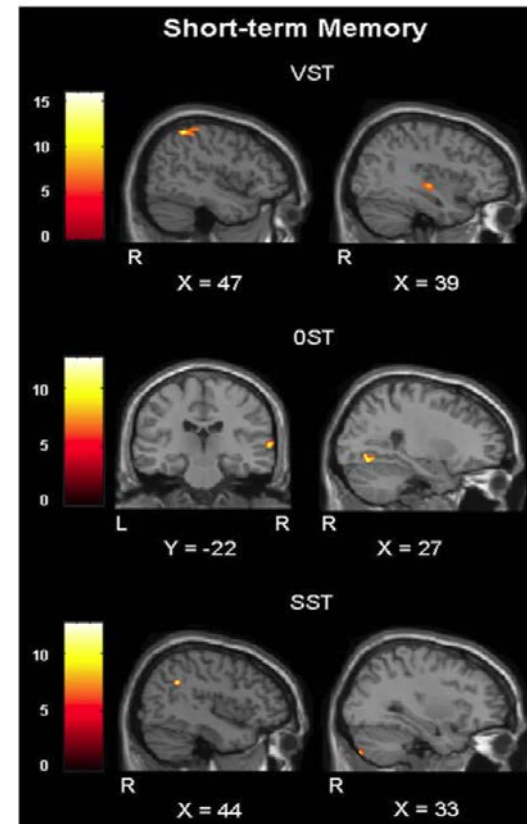
Behav Genet (2011) 41:381–393

Corrélations entre morphométrie de la matière grise et compétences linguistiques:

PPVT: vocabulaire; GCT: grammaire; PRT: Test répétition de phrase



VLT: mémoire verbale à long terme
SLT: mémoire spatiale à long terme



VST: mémoire verbale à court terme
OST: mémoire visuelle à court terme
SST: mémoire à court terme

la recherche sur des modèles animaux

Comme pour les maladies liées à des mutations sur un gène (mucoviscidose, myopathies), il est désormais possible d'étudier la trisomie 21 sur des souris.

En effet le génome des souris ressemblent beaucoup à celui de l'homme et les gènes du chromosome 21 ont leur analogues sur 3 chromosomes de souris. Ces gènes codent les même protéines chez l'homme et la souris et ces gènes sont dans le même ordre sur les 3 chromosomes de souris que sur le chromosome 21.

Pour comprendre le rôle d'une protéine, on peut invalider chez une souris gène qui la code (souris knock-out ou knock-in)

De nombreuses expériences irréalisables chez l'homme pour des raisons scientifiques ou éthiques sont possible chez l'animal

Homologie entre le chromosome 21 humain et les chromosomes 10, 16 et 17 murin

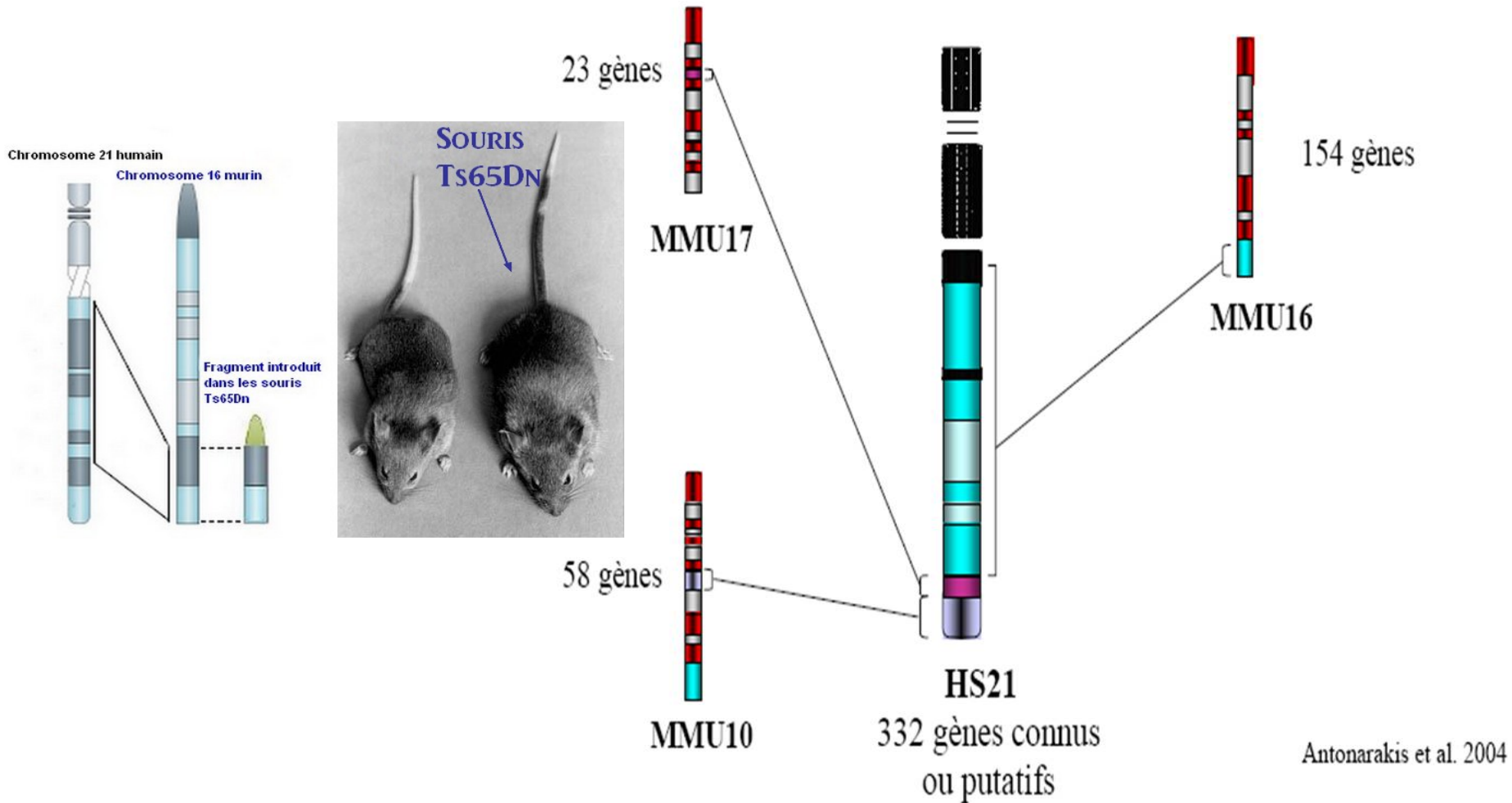


Figure 3 : Schéma du chromosome 21 humain (HS21) et des chromosomes murins 16, 17 et 10 (MMU16, MMU17 et MMU10) ayant des gènes analogues à ceux du chromosome 21

Il y a déjà quelques pistes thérapeutiques visant des traitement symptomatiques du déficit intellectuel de l'enfant et sans doute de la personne vieillissante

Essais thérapeutiques en cours sur des modèles murins		
voies ciblées	molécules testées	équipes
GABA	PTZ, PTX Inhibiteur inverse du GABA	Garner (USA) Essai Roche
NMDA	memantine	Costa (USA)
Sonic Hedgehog	SAG (Agonist)	Reeves (USA)
Serotonin NorA et L Dopa	Fluoxetine Atomoxétine	Ciani (Italie)
Dyrk1a	PGT (extrait de thé vert)	Delabar (France) en collaboration avec M. Diersen (Espagne)

Consequences de la surexpression du gène DYRK1A

- Les anomalies cognitives des personnes T21 sont corrélées avec des anomalies de dendrites (complexité et connexion) et des anomalies de structure et de nombre d'épines dendritiques
- la présence de Dyrk1a en trois exemplaires est suffisante pour produire ces mêmes anomalies dendritiques
- Anomalies d'apprentissage chez la souris
- **d'où l'idée d'un essai clinique avec des inhibiteurs de DYRK1A**

Green Tea Polyphenols Rescue of Brain Defects Induced by Overexpression of *DYRK1A*

2009

Fayçal Guedj¹, Catherine Sébrié², Isabelle Rivals³, Aurelie Ledru¹, Evelyne Paly¹, Jean C. Bizot⁴, Desmond Smith⁵, Edward Rubin⁶, Brigitte Gillet², Mariona Arbones⁷, Jean M. Delabar^{1*}

¹ Functional and Adaptive Biology, Université Paris Diderot-Paris7 and CNRS, Paris, France, ² Laboratoire de RMN Biologique, ICSN-CNRS, Gif sur Yvette, France, ³ Equipe de Statistique Appliquée, ESPCI, Paris, France, ⁴ Key-Obs SA, Parc Technologique de La Source, Orleans, France, ⁵ Department of Molecular and Medical Pharmacology, University of California Los Angeles School of Medicine, Los Angeles, California, United States of America, ⁶ Genome Sciences Department, Lawrence Berkeley National Lab (LBNL), Berkeley, California, United States of America, ⁷ Center for Genomic Regulation, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

EGCG improves learning and synaptic plasticity markers in Ts65Dn mouse model of Down Syndrome

2012

Guedj F, Luillier S, Duchon A, Paly E, Bizot J.C, Paul J.L, Janel N, Creau N, Herault Y.
2011

→ Amélioration par traitement à l'EGCG des capacités cognitives de ces souris qui entre autres surexpriment le gène *DYRK1A*



EGCG-SD- PILOT STUDY

EGCG, A DYRK1A INHIBITOR AS THERAPEUTIC TOOL FOR REVERSING
COGNITIVE DEFICITS IN DOWN SYNDROME INDIVIDUALS

R. DE LA TORRE, M. DIERSSEN, S. DE SOLA, B. BENEJAM,
J. RODRIGUEZ, K. TRIAS, J. DELABAR, H BLÉHAUT, M. FARRÉ

IMIM-Hospital del Mar Research Institute, Centre Genomic Regulation, Fundació
Catalana Síndrome de Down Barcelona, Spain
Université Paris Diderot-CNRS, Paris, France
Fondation Jérôme Lejeune, Paris, France

Les essais en cours ou à venir

2 Essais cliniques (EGCG) sur 100-200 patients

- Espagne avec le même composé: résultats dans 6-12 mois

- France avec un composé plus purifié: résultats dans 2 ans

D'autres composés plus efficaces sont en cours d'essais sur les modèles de souris (J.Delabar, Université Paris-Diderot)

-Effet de la **rivastigmine** (inhibiteur de la choline estérase) . Université de Duke, USA, Début : Nov 2009 Fin : Mai 2013 sur 40 sujets entre 10 et 18 ans

A venir

-Essai Roche sur un **agoniste inverse du GABA**

- supplémentation en **choline** (précurseur de l'acétylcholine):

-supplémentation en **atomoxétine** (inhibiteur spécifique de la noradrenaline, donnée aux enfants pour les déficits de l'attention) et **L-DOPA** (précurseur métabolisable de la dopamine)

Personne il y a cinq ans aurait pensé que des essais cliniques seraient possible!

Les moyens en France

- **Aucun crédit public** pour la recherche pour la trisomie 21 pas une seule bourse de thèse (contrairement à l'Espagne, l'Italie, l'Angleterre)
- **Aucun reversement** au profit de la recherche tant clinique que fondamentale des profits du diagnostic (marqueurs sanguins et appareils d'échographie) **réalisés par les laboratoires privés**: nous espérons que le **crédit recherche** pourra désormais aussi bénéficier à la trisomie 21
- **L' économie** (2 million d'euros /an) réalisée par l'Etat due à la **diminution des amniocentèse** (et c'est très bien!!) **devrait être reversée** en partie du moins à la **formation des thérapeutes et à la recherche!!!**

Diagnostic prénatal :

Diagnostiquer quoi et pourquoi?

- Dépister avant la naissance **une maladie grave**, toutes les maladies graves?
- Qu'est ce qu'une maladie grave?
- **Ce qui est aujourd'hui à la naissance une pathologie grave ne le sera peut-être pas demain!**
- La science et la médecine font des progrès très rapides même si pour certains (et on les comprend!) cela ne va pas assez vite

Conclusions

- L' AFRT salue les progrès réalisés récemment pour dépister au premier trimestre, l'éventualité d'un foetus atteint de T21 et les progrès tout récents du diagnostic non invasif sur l'ADN. Cela va éviter les amniocentèse et rendre la prise de décision plus précoce et sans doute moins douloureuse!

Mais

- 1) Cette décision doit se faire avec une vraie et objective information, une liberté individuelle sans culpabilité et sans stigmatisme sociétal**
- 2) Le diagnostic précoce peut servir à mettre en place des thérapies les plus précoces possible et en rêvant un peu pourquoi pas in utéro:**
- 3) Ce serait la grande victoire du diagnostic anténatal qui permettrait de soigner !!**

- **L'AFRT, sans s'opposer au diagnostic, est convaincue qu'une réflexion sur les choix de société pour demain liés aux progrès dans le champ du diagnostic anténatal en général et dans celui des thérapies possibles est indispensable dans le contexte actuel**
- **Le débat lancé dans le cadre de la trisomie 21 devrait servir à mieux cerner pour l'ensemble des pathologies, les choix scientifiques, médicaux et éthiques pour nos sociétés en marche!!**
- **Ce qui est possible aujourd'hui pour la T21 sera possible pour de très nombreuses pathologies alors quelle société préparons nous ensemble pour demain? Nous espérons que ce ne sera pas l'élimination des plus faibles!!**