

Nouvelles du Chromosome 21

Journée Mondiale - Numéro spécial - Mars 2016



Association
Française pour la Recherche
sur la Trisomie 21

www.afrt.fr

L'AFRT a été créée en 1990 et est reconnue d'intérêt général.

Elle a dans ses statuts trois missions principales :

SOUTENIR LA RECHERCHE, INFORMER, SENSIBILISER

La trisomie 21 est une pathologie complexe c'est-à-dire une maladie ou syndrome (syndrome de Down) affectant plusieurs aspects physiologiques d'une personne.

Dans ce numéro spécial, vous trouverez quelques exemples des trois missions que remplit l'AFRT

SOUTENIR LA RECHERCHE

L'AFRT, Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21, a pour mission de soutenir la recherche biomédicale sur la Trisomie 21 et de communiquer sur les aspects scientifiques et médicaux de cette pathologie.

L'AFRT consacre plus de 80% de son budget aux buts de l'association, à savoir soutenir la recherche et faire connaître les avancées médicales et scientifiques.

De 1998 à 2000, l'AFRT a soutenu des étudiants de thèse, des programmes de recherche sur des études de modèles de souris et une étude sur le vieillissement en liaison avec la maladie d'Alzheimer.

De 2001 à 2009, l'AFRT a soutenu deux contrats de thèses, quatre subventions de fin de thèse et quatre programmes de recherche sur les thèmes du sommeil, peau, fatigue à l'effort et aspects moléculaires des déficits cognitifs et comportementaux.

De 2009 à 2015, l'AFRT a permis à 7 étudiants de réaliser leur stage de M2 et à 4 étudiants de réaliser leur stage de M1. Ces étudiants ont tous donné à l'AFRT un résumé de leurs travaux. Monsieur Benoît Souchet a bénéficié de plusieurs aides de l'AFRT : le financement de sa Licence Professionnelle qui lui a permis ensuite de continuer ses études universitaires, le financement d'un travail post-M2 grâce un contrat de 6 mois pour effectuer un travail concernant l'extrait de thé vert (EGCG) et son effet sur des souris gestantes modèles de la Trisomie 21. Les travaux de Benoît Souchet ont donné lieu à plusieurs publications dans lesquelles l'AFRT est remerciée. Nous donnons ci-dessous le résumé de son dernier travail.

Résumé du travail effectué par Benoît Souchet

Ce travail a été réalisé grâce aux salaires payés par l'AFRT et avec le soutien du Lions Club de Montigny le Bretonneux

Contexte : Les déficits cognitifs dans la Trisomie 21 (T21) sont en partie liés à une anomalie de la transmission de l'influx nerveux. Dans la population générale, il y a un équilibre entre deux types de **neurotransmission***, la transmission **GABAergique*** qui est inhibitrice, et la transmission **glutamatergique*** qui est excitatrice. Dans la T21, il semble que cette balance excitation/inhibition (E/I) n'est plus en équilibre. Des études antérieures faites au laboratoire, équipe 7 de l'unité CNRS Biologie Fonctionnelle et Adaptative (BFA) de l'Université Paris Diderot (Paris VII) avaient montré que *DYRK1A*, gène localisé sur le chromosome 21 humain et le chromosome 16 de souris pourrait être l'un des candidats causant des déficits intellectuels chez les patients nés avec une T21.

La protéine DYRK1A est une kinase (enzyme qui ajoute des groupements phosphate sur certains acides aminés présents dans les protéines) qui est aussi impliquée dans le maintien de la balance E/I. Les souris ayant en trois copies le gène *Dyrk1A* montrent des déficits cognitifs apparentés à ceux que l'on trouve chez les patients avec une T21. Il a été montré de plus, au laboratoire, que si l'on inhibe l'activité kinase de la protéine DYRK1a par un inhibiteur naturel : l'EGCG (EpiGalloyCatéchineGalate) administré à l'âge adulte chez des souris transgéniques à trois copies du gène *DYRK1A*, on diminue les déficits

d'apprentissage de ces souris (Guedj et al. 2009). Grâce à ces résultats obtenus au laboratoire, un essai pilote sur de jeunes adultes avec T21 a été mené en Espagne avec cet inhibiteur naturel et a montré des résultats dont les perspectives sont très encourageantes (De la Torre et al. 2014). Il était donc important de savoir quel serait le meilleur moment pour administrer l'EGCG chez l'animal afin d'en tirer des conclusions pour un éventuel effet thérapeutique chez l'enfant ou l'adulte né avec une trisomie 21.

But de l'étude: Nous avons évalué l'effet thérapeutique potentiel de l'EGCG administré lors de différentes périodes de développement sur un modèle murin de T21, surexprimant le gène *DYRK1A*.

Méthodes : Des analyses histologiques (analyse des composantes cellulaires d'un tissu) et biochimiques ont été réalisées sur des souris non traitées ou traitées à l'EGCG dès la gestation (*in utero*) et soit jusqu'au sevrage (EGCG sevrage) soit jusqu'à 3 mois (EGCG adulte). Ces analyses se sont focalisées sur l'hippocampe, l'une des régions cérébrales particulièrement impliquées dans les déficits cognitifs.

Résultats : L'EGCG administré *in utero* (EGCG sevrage) suffit à normaliser la quantité de neurones inhibiteurs et la quantité de protéines impliquées dans la neurotransmission inhibitrice.

Conclusion: Un traitement à l'EGCG, visant à diminuer l'activité kinase de la protéine *DYRK1A* administré uniquement lors du développement *in utero* devrait donc être capable de corriger la neurotransmission de type GABAergique et rétablir l'équilibre physiologique Excitation/Inhibition (E/I) et ainsi normaliser sans doute le développement cognitif.

Perspectives: Des analyses comportementales devraient prochainement être réalisées pour permettre d'évaluer l'efficacité de l'EGCG sur le développement cognitif des souris traitées.

Mots clés: Trisomie 21, gène *DYRK1A*, Protéine *DYRK1A*, EGCG, balance E/I, traitement *in utero*.

neurotransmission : mécanisme par lequel un neurone envoie une information à un autre neurone grâce à des molécules et leurs récepteurs spécifiques	neurotransmetteur : molécule chimique capable de faire passer une information d'un neurone à l'autre grâce à leurs connexions (synapses)
GABA (Gamma-AminoButyrique Acide) : principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central	GABAergique : qui dépend, qui est sous contrôle du GABA
glutamate : principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central	glutamatergique : sous contrôle du Glutamate

L'AFRT a aussi soutenu de la recherche clinique (mémoires d'orthophonie) et un travail sur l'évaluation des problèmes de peau par un questionnaire qui a été distribué à plusieurs congrès en France et à l'étranger (traduit en anglais et en espagnol). Une collaboration avec le Dr. Claire Hotz sur la maladie de Verneuil et un mémoire d'exercice sur trisomie 21 et dépression sous la direction du Professeur L. Zimmer à Lyon sont en cours. Une collaboration avec l'UNAPEI sur les questions de vieillissement donne actuellement lieu à un travail de bibliographie exhaustive et à l'élaboration d'un questionnaire sur le vieillissement du système oculaire dans les déficiences intellectuelles et en particulier la trisomie 21.

INFORMER

1- Les Nouvelles du chromosome 21

Depuis 1995, l'AFRT publie une fois par an les « **Nouvelles du chromosome 21** » pour rendre compte des progrès en matière de prises en charge thérapeutiques et médicales, de recherche en génétique et en biochimie. Vous pouvez retrouver tous nos numéros sur le site www.afrt.fr

2- Les colloques

Le 21 Mars 2005 à Paris l'AFRT a organisé la première Journée Nationale de la Recherche sur la Trisomie 21 « **Du patient à la recherche, mieux comprendre pour mieux aider** ». Depuis cette initiative de l'AFRT, la journée du 21 Mars (3/21 ou 21/3 pour 3 chromosomes 21) a été choisie par les instances internationales pour être la « **Journée Mondiale du syndrome de Down** », journée reconnue par l'OMS et depuis novembre 2011 par l'ONU. Autour de cette date, de nombreuses manifestations se tiennent dans le monde.

Depuis 2005, l'AFRT organise chaque année un colloque en collaboration avec les organisations concernées par la trisomie 21:

Mars 2016 « **Devenir adulte dans une société inclusive** » Organisé par Chrysalide-Marseille avec les associations AFRT, AFRT 78, Arist, Trisomie 21 France, UNAPEI, et URAPEI Provence- Alpes Côte d'Azur à Marseille.

Mars 2015 : « **Trisomie 21 Nouveaux horizons** » à Paris

Mars 2014 : « **Santé, bien-être et vie affective** » à Lyon.

Mars 2013 : « **Vivre ensemble avec la trisomie 21** » à Versailles

Mars 2012 : « **Essais thérapeutiques et Trisomie 21** » à Paris

Mars 2011 : « **Entrée dans la vie adulte** » à Lyon.

Mars 2010 : « **Progrès thérapeutiques et scientifiques au service d'un mieux vivre des personnes atteintes de Trisomie 21** » à Paris.

Mars 2009 : « **50 ans après la découverte de la Trisomie 21** » à Limoges

Mars 2008 : « **Mobilisation pour la recherche** » à Lyon.

Mai 2007 : Premier Colloque international à Meknès (**Maroc**) organisé avec l'AFRT.

Mars 2007 : « **Trisomie 21 en mouvement** » à Paris.

Mars 2006 : « **Comment appréhender et tenter de guérir le handicap mental** » à Paris.

Mars 2005 : « **Du patient à la recherche : mieux comprendre pour mieux aider** » à Paris.

Bref résumé du Colloque de Mars 2015 à Paris

En 2015 le colloque fut organisé à Paris les 20, 21 et 22 mars par l'AFRT avec l'UNAPEI, Trisomie 21 France, Reflet 21 et l'AFRT 78 avec pour titre : « **Trisomie 21 Nouveaux Horizons** ».

Voici un aperçu des thèmes abordés. Vous trouverez les résumés des communications sur notre site www.afrt.fr et un compte rendu plus détaillé dans le N° 24 des Nouvelles du Chromosome 21.

Le samedi matin

Marie Goulet (hôpital Necker, Paris), a rendu compte de sa consultation spécialisée, **Charlotte Denier**, (Hôpital Necker) a présenté les aspects oculaires. En l'absence de Julie Ternisien pour parler de la sphère oro-faciale et de la relation au corps », **Jacqueline London** a évoqué les problèmes de sommeil en mettant l'accent sur la fragmentation du sommeil. **Laura Dupas**, jeune adulte avec T21, et **Bénédicte de Fréminville** ont présenté le livret «Je m'occupe de ma santé »

Le samedi après-midi

Pierre Ancet (philosophe), **Brigitte Gilbert-Dussardier** (généticienne) et **Michel Vekemans** (cytogénéticien) ont abordé le sujet du dépistage prénatal et des questions éthiques qui lui sont liées. **Yannick Courbois** et **Hervé Glasel** ont donné des exemples de nouvelles pratiques pour une meilleure inclusion dans la ville et à l'école montrant, comme l'a souligné **Marie-Christine Philbert** (de la FNASEPH), que les mentalités changent dans le bon sens. Sur l'insertion professionnelle en milieu ordinaire, plusieurs expériences ont été présentées : **Cyril Fouquier** sur des formations qualifiantes, **Suzanne Faure** sur les méthodes qu'utilise l'association AIRES pour aider des jeunes et moins jeunes à s'insérer en milieu ordinaire et **Annie Eckerlin** sur le suivi de l'insertion professionnelle en milieu ordinaire. Cette session a été illustrée par un magnifique petit film « **Le Chemin d'Éloi** » de **Guy Soubigou** commandé par le GEIST 21 Mayenne. **Martial Meziani** et **Rachel Boulenger-Dumas** de l'ADAPEI Yvelines ont montré à travers plusieurs expériences très positives les bienfaits de différentes activités sportives.

Nous avons eu le privilège d'assister à la projection exceptionnelle du film « **Une Vie Normale** » d'**Édouard Cuel** et **Gaël Breton** présenté le soir même sur la chaîne Public Sénat, qui raconte l'histoire de **Vincent Cuel**, présent parmi nous.

Le dimanche matin

Dominique Thouvenin a rappelé la loi française de 1988 réglementant les essais cliniques et présenté les règles européennes en mettant en garde les chercheurs qui ne connaissent pas bien ces règles.

Anne Sophie Lapointe a présenté son témoignage sur les essais cliniques concernant les maladies lysosomales.

Vincent Des Portes a fait un exposé sur les leçons à tirer de l'échec des essais cliniques pour le syndrome du X fragile .

La seconde partie de la matinée a été consacrée à la présentation de quatre essais cliniques.

Eliezer Ben Ari a décrit son parcours de chercheur fondamental en neurosciences et présenté, dans le cadre de l'autisme, l'essai clinique avec un composé nommé Bumetanide qui régule la quantité de chlore dans les cellules. Cet essai pourrait être intéressant pour certains patients ayant à la fois la trisomie 21 et un type d'autisme.

Clotilde Mircher (Institut Jérôme Lejeune) a présenté l'essai clinique « ACTHYF » chez de très jeunes enfants.

Xavier Liogier d'Ardhuy a présenté l'essai clinique « **Clématis** » (laboratoires Hoffman-la Roche Roche). Le composé RG1662 cible l'excès du système inhibiteur GABAergique dans la transmission neuronale. L'essai s'adresse à 180 patients entre 12 et 30 ans, est multicentrique, et en double aveugle.

Rafael De la Torre a présenté l'essai clinique « **Testad** » réalisé en Espagne sur de jeunes adultes entre 18 et 30 ans. Le but est d'améliorer la plasticité cérébrale les capacités cognitives, les compétences dans la vie quotidienne. Pour cela les auteurs de l'essai ciblent l'excès de protéine DyrK1A grâce à un extrait de thé vert (EGCG) contenu dans un complément alimentaire.

SENSIBILISER

1-Les médias et le grand public

L'AFRT communique, lors d'interviews radio, de télévision locale ou par des articles dans des revues.

Dans la presse orale, les communications sont souvent autour de la Journée Mondiale de la trisomie 21 (21 mars) et permettent en annonçant le colloque de la journée d'aborder des thèmes scientifiques, médicaux et sociétaux. Des interviews ont aussi lieu lors de manifestations locales (semaine du handicap, soirée Lyons-Club etc).

Dans la presse écrite : plusieurs articles dans divers supports comme la Revue des Associations (Deloitte-InExtenso), Témoignage Chrétien, Le Rotarien, Santé Magazine.

L'AFRT sensibilise aussi lors de débats autour de films donnant un regard positif sur les personnes avec trisomie 21 et sur la trisomie 21 plus globalement : des films comme *Défi Pérou*, *le Café de Flore*, *Quel cirque !* ont été présentés à Paris mais aussi à Versailles et au Mans ;

c'est ainsi l'occasion pour les participants de rencontrer et discuter avec des réalisateurs comme avec Jacques Martin pour Défi Pérou au Conseil Économique Social et Environnemental à Paris en 2013, et à Versailles avec Philippe CORNET de « Quel Cirque ».

Les antennes locales aussi : l'AFRT 78 a été invitée à Poissy le 1er Décembre 2015 à débattre sur le film le « Huitième jour » pour le vingtième anniversaire de sa sortie.

2- La fête de la Science

Depuis 2010 l'AFRT participe à la Fête de la Science organisée par l'Université Paris-Diderot qui s'articule autour de thèmes décidés au niveau national ou régional et dans laquelle la Trisomie 21 a toujours trouvé sa place.

- **2014 « Le cristal dans tous ses états » :** La cristallographie des protéines du chromosome 21
- **2013 « L'eau dans tous ses états » :** Les sports adaptés
- **2012, « Les énergies » :** Recherche et énergies de parcours de vie.
- **En 2010 et 2011 :** Exposés sur le thème : « **Éthique du diagnostic anténatal pour demain** ».

A cette occasion des panneaux expliquant la génétique, les outils et les avancées de la recherche ainsi qu'un jeu avec des chromosomes pour comprendre la génétique des différentes formes de trisomie 21 ont été réalisés. Ils ont permis à ce jour à plus de 600 élèves de la 3ème à la terminale et même de BTS, accompagnés de leurs professeurs, de mieux appréhender ce qu'est la trisomie 21 aujourd'hui par rapport à ce qu'elle était hier et ce qu'elle sera demain. C'est une façon de faire prendre conscience aux jeunes des enjeux sociétaux et éthiques de cette pathologie trop souvent mal étiquetée.

3- Les antennes locales AFRT

La création d'antennes de l'AFRT sur notre territoire est une priorité, afin que l'AFRT soit au plus proche de la population et des familles concernées. Une antenne a été créée en février 2014 dans le Département des Yvelines, et nous pouvons en mesurer aujourd'hui le bien-fondé. Cette antenne a été invitée lors de forums ou pour être partenaire de l'organisation de la semaine du handicap à la ville des Mureaux, comme elle participe dans la ville de Montigny-le-Bretonneux. Être partenaires des communes doit être l'un des objectifs de ces antennes. Ce partenariat permet d'obtenir des subventions communales et d'insister sur la nécessité de financer la Recherche sur la Trisomie 21 comme pour toute autre maladie. La participation à des soirées débat autour de film concernant la trisomie 21 ou le handicap en général constitue aussi des temps forts de cette antenne. Le 20 mars l'antenne des Yvelines organise un loto avec de très nombreux lots donnés par les commerçants, entreprises de renom sur le territoire, comme l'hôtel Mercure. Toutes ces manifestations permettent de tisser des liens privilégiés. Si cet engagement enrichissant vous tient aussi à coeur, contactez-nous: afrt@univ-paris-diderot.fr ou afrt78@outlook.com, nous sommes prêts à vous aider !

Association Française Pour la Recherche sur la Trisomie 21

Conseil d'Administration					
Bureau			Vice-présidents		
Président	Vice-Présidente Secrétaire Général	Trésorière	Jean Louis Faure	Jean Marc Richard	Luc Stuit
Jacques Costils	Jacqueline London	Claudette Daguin	Membres		
9 allée des Romarins 78180 Montigny le Bretonneux ☎ : 06.81.80.80.95 afrt.jcostils@orange.fr	6 rue César Franck 75015 Paris ☎ : 01.57.27.83.61 ☎ : 06.77.78.01.66 afrt@univ-paris-diderot.fr	15 rue Pajotin 49000 Angers ☎ : 02.41.47.20.91 ☎ : 06.82.47.67.42 daguin.c@wanadoo.fr	Marie-Thérèse Bidjeck Nicole Créau Christian Marquer	Marie-Christine De Blois Daniel Daguin	Sophie Bourzeix Agnès Duguet
Conseil Scientifique					
Bernadette Allinquant Directeur de Recherche, spécialiste de la Maladie d'Alzheimer, Paris.		Élisabeth Frija Médecin-pneumologie, Hôpital de la Salpêtrière, Paris		Luc Stuit Médecin-Néphrologie, Le Mans	
Jacques Borg Professeur de Biochimie Médicale, Directeur du Centre de Transfusion Sanguine, Mulhouse.		Christophe Magnan Professeur Biochimie, Université Diderot, Paris		Catherine Thibault Orthophoniste, Paris.	
Marie-Christine de Blois Médecin-cytogénétique, consultante Trisomie 21, Hôpital Necker, Paris.		Eric Lemonnier Médecin, Responsable du service de référence Autisme, CHU Limoges		Michel Till Médecin responsable de la consultation Trisomie 21, Hôpital Saint Joseph, Lyon	
Nicole Créau Directeur de Recherche CNRS, Université Paris Diderot, Paris		Jacqueline London Professeur, Université Paris Diderot, Paris.		Luc Zimmer Professeur-Pharmacologie, Praticien hospitalier, CERMEP-Imagerie du Vivant, Université Lyon I.	
Jean-Louis Faure Inspecteur Général honoraire de l'INSEE, Paris		Marie-Odile Réthoré Académie de Médecine Centre Médical Jérôme Lejeune, Paris			

Pour que la recherche médicale avance pour la trisomie 21 comme pour les autres maladies, adresser votre soutien à :



AFRT (Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21)
Université Paris -Diderot, 35 rue Hélène Brion, case 7088 - 75205 PARIS Cedex 13
en ligne sur notre site : www.afrt.fr

