



# Nouvelles du Chromosome 21

## Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21

Université Paris -Diderot, 35 rue Hélène Brion, case 7088 - 75205 PARIS Cedex 13

Tél : 01 57 27 83 61 - Mobile : 06 42 92 26 46 - Fax : 01 57 27 83 55

Mel : [afrt@univ-paris-diderot.fr](mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr)

site internet : <http://www.afrt.fr>

**N° 21 - juillet 2013**

### Éditorial

**Mesdames, Messieurs,**

Depuis septembre 2012, l'AFRT a été sollicitée dans différents cadres : comme les années précédentes, dans celui de la fête de la science en octobre 2012, puis dans celui du dépistage anténatal, lors de deux manifestations qui se sont tenues respectivement au Mans et à Paris début 2013 ; vous trouverez dans ce numéro la position du Conseil d'Administration concernant cette question complexe.

Dans le cadre de la Journée Mondiale de la Trisomie 21, fixée chaque année le 21 mars, nous avons organisé un colloque à la Mairie de Versailles grâce à la participation de plusieurs associations et surtout à la grande disponibilité de la Mairie de Versailles par l'intermédiaire de Monsieur le Député Maire et de Mme Bébin son Adjointe, et au travail immense de Jacques Costils, Christiane Bouhabdallah et de Rachel Boulenger-Dumas, Présidente de l'ADAPEI 78. Cette journée a été une journée de rassemblement des associations concernées par la trisomie 21 tant au niveau national que régional (UNAPEI et ADAPEI, Trisomie21 France, Grandir à l'École, Reflet 21) ainsi que la Fondation Jérôme Lejeune. Plus d'une centaine de personnes présentes lors de cette journée du 23 mars 2013, nous a permis de mieux comprendre les enjeux de la recherche au sens large et surtout de rencontrer des jeunes qui nous ont parlé de leur parcours professionnels pour certains et de leurs magnifiques activités ludiques pour d'autres. Que tous soient ici remerciés.

L'AFRT a poursuivi son soutien financier à la recherche, en attribuant trois bourses de M2 (dénomination de l'ancien DEA), deux aides à la recherche pour des étudiants de M1 et un contrat de recherche ; vous trouverez dans ce numéro des résumés de leurs recherches.

L'AFRT a aussi été sollicitée par le Dr. K. Gardiner pour aider des chercheurs à participer au colloque international qu'elle organisait à Washington (USA). Nous avons pu ainsi aider cinq chercheurs, deux Français et trois étrangers (Angleterre, Egypte et Slovaquie) pour lesquels vous trouverez dans les pages qui suivent des traductions condensées de leurs résumés de recherche, l'intégralité de ces résumés seront mis sur notre site internet.

L'AFRT a donc été très active et les dépenses ont été nombreuses. Notre campagne de lettres auprès des laboratoires qui assurent les tests de dépistage anténataux, s'est soldée par un échec ! Heureusement nos fidèles donateurs sont toujours là et nous tenons à les remercier très vivement.

Nous avons besoin de nouveaux adhérents, de compléter et renouveler l'équipe du Conseil d'Administration, et de créer, comme le stipule l'article 5 - alinéa 7 de nos statuts, des sections locales et de trouver de nouvelles idées pour continuer à subventionner des bourses et des contrats de recherche et initier de nouvelles pistes de recherche selon les vœux de notre Conseil Médical et Scientifique fortement remanié.

Gardons en mémoire, que toute recherche sur la trisomie 21, destinée au premier chef pour les personnes ayant une trisomie 21, peut avoir d'importantes retombées dans différents domaines pour la population générale.

**Jacqueline London**  
**Présidente**

## *Nos activités juin 2012- juin 2013*

### Octobre 2012

#### ***FETE DE LA SCIENCE A L'UNIVERSITE PARIS-DIDEROT***

Pour la troisième année consécutive, l'AFRT a participé à la Fête de la Science qui se tenait non pas dans une grande tente sur l'esplanade Pierre Vidal Naquet, comme les deux années précédentes mais dans une salle un peu isolée, ce qui avait l'avantage d'avoir moins de bruit et plus de place pour présenter les panneaux et discuter avec les participants mais l'inconvénient d'avoir peu de visiteurs de passage.

Plusieurs panneaux présentaient la trisomie 21, aspects historiques et cliniques, la démarche scientifique pour mieux comprendre le rôle de trois chromosomes 21 au lieu de deux, ainsi que les perspectives thérapeutiques. Un jeu, très performant et interactif, conçu déjà en 2011 par Camille Danzon permettait de comprendre avec des chromosomes en carton comment les chromosomes se séparent et réapparaissent normalement ou anormalement dans le cas de pathologies chromosomiques comme la trisomie 21

Nous avons eu aussi un panneau montrant les différents travaux scientifiques que l'AFRT a soutenu ces dernières années.

Plusieurs personnes du Conseil d'Administration de l'AFRT ont participé à cette manifestation.

**Vous trouverez, nos panneaux sur notre site : <http://www.afrt.fr>**

### Janvier-Février 2013

#### ***DEUX RENCONTRES AUTOUR DU DIAGNOSTIC PRENATAL***

##### ***- Journée des Pays de Loire sur le diagnostic anténatal Le Mans janvier 2013***

Mme London, invitée a fait un exposé

##### ***- 3<sup>ème</sup> Rencontres pluridisciplinaires de diagnostic anténatal, Paris, Février 2013***

Cette fois l'AFRT a participé à une table ronde au cours de laquelle Mme London a pu passer quelques diapositives présentant une image positive de la trisomie 21.

#### ***Autour de la Journée mondiale de la trisomie 21***

### 21 mars 2013

- L'AFRT a été invitée sur le plateau du Grand Journal de Canal Plus, pour célébrer la Journée Mondiale du syndrome de Down que l'AFRT a initiée dès 2005 et a pu présenter malgré le peu de temps de parole, quelques éléments concernant la trisomie 21. Que soit ici remerciée madame Constance Vergara.

- **Rencontre Cinéma-débat organisée par l'AFRT au Mans autour du Film :**  
**« Quel Cirque »**

Film documentaire réalisé par Monsieur Philippe CORNET de nationalité belge et présenté pour la première fois en France.

- Durant 2 années, ce film suit la fabrication d'un poétique spectacle de cirque, baptisé « Complicités », qui rassemble à Bruxelles onze personnes handicapées mentales et sept

artistes professionnels. Un parcours à la fois glorieux et drôle, attachant et imprévu auquel pourtant n'échappent pas les douleurs de la maladie mentale.

- « Quel Cirque » contient des extraits de Complicité (aujourd'hui, je suis content d'être ensemble, mis en scène par Catherine MAGIS), des activités de cirque, des improvisations et expressions scénique avec l'objectif de donner confiance aux artistes atteints de Trisomie 21, en les aidant à dépasser des limites ; ainsi « la hauteur et le vide, briser la glace » afin de permettre à ces personnes de réaliser des gestes qu'elles n'auraient jamais effectué sans ce film ; on peut noter que les exigences comportementales sont des moments marquants de la vie du groupe.

- Trouver le chemin de chacune des personnes du groupe, afin que toutes et tous soient complices des gestes de chacun, afin que chacun soit partenaire. Gestion du vivre ensemble, respect mutuel et sexualité sont abordés en coulisse et entrent dans l'évolution du travail avec l'objectif de créer un groupe homogène pour l'intérêt du spectacle. Le respect de la différence est une exigence, afin de dépasser l'image du handicap, d'assurer le vivre ensemble du groupe composés de personnes handicapés et de non handicapés car l'objectif est de faire disparaître la pathologie.

Un besoin d'affection apparaît, après des jours de travail, chacun trouve sa place et le spectacle commence à se mettre en place, se sentir aimé et aimer les autres, c'est le jeu comme pour tout être humain, afin d'amener vers l'autonomie la plus complète.

- Le spectacle évolue et se met en place au fur et à mesure, l'évolution intellectuelle s'obtient par le jeu du spectacle et le vivre ensemble. L'absence d'une personne dans un spectacle, c'est comme une pièce d'un puzzle qui manque, le puzzle n'est pas fini, ainsi ils doivent gérer des moments émotionnels ressentis par le groupe. La complicité est souvent évoquée.

Ce qui est particulièrement intéressant c'est que Catherine MAGIS a pu ainsi constater le changement positif du regard des parents sur leurs enfants.

*Une cinquantaine de familles ont assisté à cette projection suivie d'un débat dans une ambiance amicale qui réunissait plusieurs associations de la région à l'invitation de Luc et Amélie Stuit.*

## 22 mars 2013

**Le film « Quel Cirque » a également été présenté à Versailles en introduction au colloque du lendemain, il fut suivi d'une discussion en présence du réalisateur Philippe CORNET que nous remercions très vivement de sa présence.**

## 23 mars 2013

### **Compte-rendu du colloque inter-associations organisé à la Mairie de Versailles**

*« Si vous souhaitez vous engager dans cette démarche qui allierait les associations représentatives des personnes atteintes de la Trisomie 21, de la recherche et des soins, pour le 21/03/2013, nous serions partant avec vous » : c'est par ces quelques mots de soutien en date du 18 mars 2012, émanant de Madame Prado, Présidente de l'UNAPEI, que nous avons eu l'énergie d'organiser le samedi 23 Mars 2013 un colloque dans le cadre de la Journée Mondiale de la Trisomie 21 du 21 mars. Cette journée a été réalisée grâce à la participation de la ville de Versailles, représentée par son Député Maire, Monsieur François de Mazière ainsi que son adjointe, Madame Corinne Bébin et plusieurs autres associations concernées par la trisomie 21 et aussi le Lyons-club de Montigny -les-3 Villages. Nous tenons à nouveau par ce compte-rendu à remercier la Mairie de Versailles qui a mis à notre disposition gratuitement l'Université Inter-Ages, et le personnel de la ville qui nous assuré de sa contribution.*

*Ainsi grâce à la participation des associations, UNAPEI représentée par Monsieur Benoît Tesse, et ADAPEI des Yvelines, représentée par Madame Rachel Boulenger Dumas, Trisomie 21 France représentée par Madame Cécile Dupas, Grandir à l'école représentée par Madame Sophie Cluzel ainsi que Reflet 21 de Lyon représentée par Monsieur Jean Marc Richard, et la présence de membres de l'AFRT ainsi que celle de Madame Bouabdallah que nous remercions vivement pour son investissement à nos côtés.*

*C'est plus de 120 personnes qui sont venues écouter des intervenants de grande qualité venus présenter leurs travaux, soit de recherche, soit médicaux mais aussi d'encadrement scolaire ou*

*d'accès à l'emploi, nous avons eu également de brillants témoignages concernant les expériences de vie si riches des personnes atteintes de trisomie 21 tant dans leurs expériences professionnelles que dans leurs activités ludiques.*

**Vous pouvez retrouver la plaquette de présentation du colloque et les résumés des interventions sur le site de l'AFRT : <http://www.afrt.fr>**



*Nous avons aussi tenu à ce que les jeunes et moins jeunes, puissent faire une petite visite de Versailles qui a été proposée et encadrée par les membres du Lions club de Montigny les 3 Villages sous la houlette de Monsieur Jacques Oudiot également membre de notre association que nous remercions très chaleureusement.*

*Le buffet nous a été préparé par l'ESAT de Vélizy, dont nous tenons à saluer la qualité.*

*Nous espérons que les quelque cent vingt personnes participantes à ce colloque ont été satisfaites de l'organisation et de la qualité des intervenants dont certains venaient d'Espagne et d'Italie.*



***Compte rendu du colloque des 13-15 avril 2013 à Washington  
«Cognition dans le syndrome de Down,  
aspects moléculaires, cellulaires et comportementaux  
et promesses des pharmacothérapies»***

Grâce à votre générosité pour soutenir la recherche sur la trisomie 21, l'AFRT a pu attribuer 5 bourses de 1000 dollars chacune à des chercheurs qui ont présenté leurs travaux lors du colloque international organisé en Virginie par le Dr. K. Gardiner. Vous trouverez ci-dessous les condensés des traductions des résumés de ces personnes qui ont ainsi reçu chacune 1000 dollars grâce à vous !

Un tel colloque dédié spécifiquement à la recherche sur la trisomie 21 n'avait pas eu lieu depuis 5 ans. Il a rassemblé quelque 110 participants et a été soutenu financièrement par six fondations américaines, pour la France par la Fondation Jérôme Lejeune et l'AFRT et pour la Suisse la Fondation Roche.

De nombreux exposés ont permis de montrer que les avancées dans le domaine de la compréhension au niveau moléculaire des déficits cognitifs sont très importantes et les perspectives thérapeutiques sont réelles. Au moins trois voies thérapeutiques sont en cours : celle de l'extrait de thé vert, celle d'un « agoniste réverse » des récepteurs GABA-A (Laboratoires Roche), celle d'un anticorps contre les peptides amyloïdes.

Dans le domaine plus fondamental trois exposés ont particulièrement retenu notre attention car ils font appel à des outils très récents.

Deux exposés présentés par deux chercheuses américaines (le Dr. Li Li de l'Université de Washington et le Dr. A. Battacharyya de l'Université Wisconsin-Madison) concernaient l'utilisation des cellules adultes issues de prélèvement de peau de personnes ayant une trisomie 21. Ces cellules adultes et différenciées (cellules de peau), comme il a été montré par J. Gurdon et S. Yamanaka (Prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 2011), peuvent être « dé-différenciées » et « reprogrammées » dans n'importe quel type cellulaire (du système nerveux, immunitaire, musculaire, cardiaque etc). Concernant une pathologie comme la trisomie 21 qui touche plusieurs systèmes, cela permet de comprendre les anomalies que présente tel ou tel système quand on compare à des contrôles. Le Dr. D. Nizetic de l'Université Queen Mary à Londres a fait le même type de travail mais, fait particulièrement intéressant, il a utilisé les cellules de peau d'un sujet ayant une trisomie 21 en mosaïque et il a cloné séparément les cellules diploïdes et trisomiques du même individu donc avec le même patrimoine génétique ce qui permet une comparaison directe de l'influence de la trisomie. Bien sûr, cela est technologiquement très difficile et très coûteux mais offre des perspectives de compréhension fondamentale et donc de perspectives thérapeutiques qui étaient encore inimaginables encore il y a très peu de temps !!

Un autre aspect encore plus incroyable correspond à la question souvent posée : « Pourra-t-on un jour enlever le troisième chromosome 21 ? ». Un exposé nous a permis de rêver !! Le Dr. Jeanne Lawrence de l'Ecole de Médecine de Worcester, USA, a utilisé les connaissances fondamentales acquises dans les dix dernières années concernant l'inactivation du chromosome X (chez les personnes de sexe féminin), et a pu appliquer « in vitro » le complexe moléculaire d'inactivation (XIST) du chromosome X à des cellules trisomiques contenant le gène *Dyrk1a* ou le gène *APP* et les rendre disomiques pour ces gènes c'est-à-dire n'ayant plus que deux copies de ces gènes !! Ce n'est bien sûr qu'un magnifique travail de laboratoire mais qui l'aurait cru possible ? Comme le disait Eléonore Roosevelt, « le futur est dans nos mains mais nous ne pouvons attendre »

## *Travaux financés par l'AFRT grâce à vos dons*

### Condensés des résumés des cinq scientifiques qui ont reçu une bourse de l'AFRT lors du Colloque de Washington en avril 2013

- 1) Résumé de la présentation de **Mme Natasha Kopitar-Jerala**, du département de Biochimie de l'Institut Josef Stefan, Ljubljana, Slovénie.

*L'absence de la stefinB, inhibiteur de la cystéine protéinase/StefinB (CstB), influence l'activation de l'inflammasome, et la sécrétion des cytokines.*

Le gène (*CstB*) codant la stefine B est localisé sur le chromosome 21 et des mutations dans ce gène (amplification de séquences répétées de nucléotides) conduisent à un type d'épilepsie particulière, l'épilepsie myoclonale progressive. Afin de comprendre le rôle de ce gène, les chercheurs de ce groupe ont utilisé des souris dont on a pu par manipulation génétique enlever les deux copies du gène *CstB*. Grâce à ces souris *CstB*  $-/-$ , les auteurs ont pu démontrer que la protéine CstB serait impliquée dans la voie de la mort programmée (apoptose) de certaines cellules du cervelet et que cette protéine interagit avec des composantes importantes de l'ADN (les histones). Cette étude devrait être suivie par des études sur des souris transgéniques pour le gène *CstB* pour permettre de mieux comprendre le rôle de ce gène dans la trisomie 21.

- 2) Résumé de la présentation de **Mme Maria M. Usowicz**, de l'Ecole de Physiologie et Pharmacologie, de l'Université de Bristol, Angleterre.

*Les récepteurs GABA-A toniquement actifs et les propriétés électriques des cellules granulaires du cervelet dans les souris Ts65Dn, modèle du syndrome de Down.*

L'étude du groupe de Mme Usowicz, s'est intéressée à étudier les propriétés électrophysiologiques des cellules granulaires du cervelet de souris modèles pour la trisomie 21 (souris trisomiques 16 partielles ou Ts65Dn). Le cervelet joue un rôle clef dans les apprentissages moteurs et la coordination motrice et sa taille est diminuée chez les patients ayant une trisomie 21. Les auteurs ont fait des mesures des courants toniques générés par l'ouverture d'un type de récepteurs particulièrement impliqués dans les études sur la trisomie 21 (les récepteurs GABA-A) ; ils ont montré que ces récepteurs GABA-A toniquement actifs ont un moindre contrôle sur les propriétés électriques des cellules du cervelet des souris trisomiques que sur celles des souris contrôles ce qui pourrait conduire à des transferts anormaux d'information dans le cervelet.

- 3) Résumé du travail présenté par M. **Fabian Corlier** travaillant dans l'équipe du Dr. MC Potier à l'Institut du cerveau et de la Moëlle (ICM) à l'hôpital de la Salpêtrière, Paris.

*Le phénotype endosomique dans la trisomie 21 (syndrome de Down). Implication de quels gènes ? Ce phénotype s'accroît-il dans la maladie d'Alzheimer ?*

Le travail de Fabian Carlier est la suite du travail sur les endosomes commencé par MC Potier depuis plusieurs années. Les endosomes sont des organites de la cellule contenant ce qui a été internalisé par elle et assurant à celle-ci les fonctions nutritives et de défense. Les endosomes présentent une structure élargie dans les cerveaux post-mortem de personnes ayant une Maladie d'Alzheimer (MA) ou une trisomie 21 (T21) bien avant la formation des dépôts amyloïdes. On trouve aussi ces endosomes élargis dans les cellules sanguines des personnes ayant une trisomie 21. Fabian Carlier a utilisé des mutants du gène *SynJ1* du chromosome 21 et la technique de « microscopie de transmission électronique » pour mieux comprendre la relation

de ce gène au phénotype « endosomes élargis ». Il a ainsi mis en évidence des régions particulières de la protéine directement liées aux endosomes élargis. Il a de plus été montré par les auteurs que dans les cellules trisomiques, les « endosomes élargis » apparaissent comme des assemblages d'endosomes modifiant sans doute le trafic des protéines du circuit endo-lysosomal.

- 4) Résumé du travail présenté par Mmes **Nagwa A. Meguid** et Mona Anwar du département de recherche sur les enfants à besoins spécifiques, Centre national de Recherche, Le Caire, Egypte.

*Efficacité de l'entraînement au tapis roulant pour l'amélioration des fonctions cognitives et du stress oxydant chez des adolescents atteints de syndrome de Down*

Le but de ce travail était de déterminer l'efficacité d'un programme d'entraînement au tapis roulant sur des marqueurs biochimiques dont le malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation lipidique, la glutathion peroxydase (GPX ; antioxydant) et les niveaux sériques du BDNF (brain-derived neurotrophic factor) sur le risque accru de démence de type Alzheimer chez les sujets de plus de 60 ans atteints de trisomie 21. L'étude a été réalisée sur 60 personnes avec le syndrome de Down (DS) de 17 à 20 ans et 60 contrôles de même âge et même sexe, avant et après les entraînements dont le programme s'est étalé sur 20 semaines. Des examens cliniques, des mesures anthropométriques, les mesures de GPX, MDA et de BDNF ont été réalisés. Les résultats montrent une augmentation significative de l'activité GPX, une diminution significative du niveau sérique de MDA, et une augmentation légère mais non significative de BDNF.

Nous en déduisons qu'il faut encourager ce type d'expériences pour ces adolescents, car il permet de limiter les risques des conséquences neurologiques du stress oxydant. On peut s'attendre à ce que ce soit la meilleure stratégie pour prévenir ou ralentir la survenue des symptômes de type Alzheimer chez les patients atteints de DS.

- 5) Résumé du travail présenté par **M. Maréchal Damien** dans l'Equipe du Dr. Y. Herrault à l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire à Strasbourg.

*La Cystathionine Beta Synthase est nécessaire et suffisante pour induire des déficits d'apprentissage et de mémorisation dans des souris modèles de la trisomie 21*

L'anomalie génétique complexe qu'est la trisomie 21 (syndrome de Down) conduit à des niveaux anormaux d'expression de gènes du chromosome 21 (HSA1) qui sont responsables des modifications des systèmes physiologiques, morphologiques et biochimiques. Ces niveaux anormaux sont dus soit directement à l'augmentation de certains produits spécifiques de ces gènes, soit indirectement par interaction de ces produits avec le génome ou le protéome entier. Les souris modèles de la trisomie sont utilisées pour déterminer quelles sont les régions du HSA21 impliquées dans la présence de tel ou tel symptôme.

Le travail de Damien Maréchal porte sur plusieurs gènes du chromosome 17 de souris homologues à des gènes du chromosome 21 dont le gène *CBS* codant la cystathionine beta synthase. Les souris utilisées dans ce travail sont des souris trisomiques 17 partielles (souris Ts1Yah) qui ont d'une part une meilleure mémoire spatiale et d'autre part un déficit de mémoire à court terme. Afin de tester l'hypothèse selon laquelle le gène *CBS* présent en trois exemplaires serait particulièrement important, nous avons utilisé d'une part des souris transgéniques surexprimant le gène *CBS* uniquement dans les aires cérébrales et d'autre part des souris Ts1Yah croisées avec des souris dont le gène *CBS* a été invalidé (*CBS*<sup>-/-</sup>).

Les souris Tg*CBS* et Ts1Yah qui surexpriment la CBS montrent les mêmes déficits de mémoire à court terme tandis que si on diminue le nombre de copies du gène *CBS* dans les souris Ts1Yah celles-ci n'ont plus ce déficit. Les auteurs de ce travail concluent que le gène *CBS* est nécessaire et suffisant pour modifier les capacités d'apprentissage dans le modèle Ts1Yah et ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les personnes ayant le syndrome de Down.

## Résumés des travaux effectués par les étudiants ayant eu une bourse de l'AFRT pour leur M2 ou M1

### Stages de M2

A) *Monsieur Lauris Hullot sous la direction du Dr. J. Delabar*

#### **Identification de nouvelles protéines en interaction avec la Kinase Dyrk1a dans des lignées lymphoblastoïdes issues de patients sains et atteints de trisomie 21.**

Pour déterminer quelles protéines interagissent avec la protéine Dyrk1a, dont la surexpression dans la trisomie 21 est considérée comme un facteur critique, un anticorps spécifique de la protéine Dyrk1a a été utilisé pour immunoprécipiter les complexes existant dans des lignées cellulaires provenant d'individus contrôles et atteints de trisomie 21. Ces immunoprécipitats sont ensuite analysés par spectrométrie de masse et le résultat de ces expériences a été comparé à des bases de données permettant d'identifier les protéines partenaires. Nous avons ainsi pu montrer que certains partenaires de Dyrk1a sont présents dans les deux groupes alors que d'autres n'apparaissent que dans le groupe des personnes ayant une trisomie 21.

B) *Monsieur Abed El Rahim Bark sous la direction du Dr. N. Créau*

#### **Altérations Moléculaires dans le cerveau de souris modèles de la trisomie 21 au cours du vieillissement**

La trisomie 21 est associée à l'apparition de signes de vieillissement précoce et d'une neuropathologie de type Alzheimer. Pour identifier des marqueurs précoces du vieillissement du cerveau dans des modèles de souris de la trisomie 21, nous avons quantifié des marqueurs des neurones et des cellules gliales entre 4 mois (jeune adulte) et 18 mois (adulte mature) chez les Ts1Cje (modèles de trisomie pour 83 gènes) et leurs contrôles du même âge. Les premiers résultats obtenus montrent une modification des quantités de protéines de la signalisation calcique au cours de l'âge chez les Ts1Cje et leurs contrôles suggérant que l'altération de l'homéostasie du calcium pourrait faire partie de signes précoces du vieillissement.

C) *Mademoiselle Marie Jouan sous la direction du Dr. S. Malinge*

#### **Rôles de Dyrk1a dans l'hématopoïèse normale et dans la prédisposition aux leucémies aiguës associées au syndrome de Down**

Les enfants atteints par le syndrome de Down (trisomie 21 constitutionnelle) sont prédisposés au développement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) ou mégacaryoblastiques (LAM M7). Plusieurs observations expérimentales suggèrent que la trisomie de plusieurs gènes du chromosome 21, dont *Dyrk1a*, régulant la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire, prédispose à l'émergence des LAL-B et LAM M7. Le but de ce stage était de mieux comprendre l'implication de *Dyrk1a* dans l'hématopoïèse. Nous avons observé en analysant l'hématopoïèse chez des souris adultes *Tg-Dyrk1a*, que la trisomie de *Dyrk1a* seule entraîne une expansion des compartiments hématopoïétiques érythrocytaire, mégacaryocytaire et lymphoïdes B dans la moelle osseuse comparée à des souris contrôles. De plus en exprimant ectopiquement *Dyrk1a* dans les cellules lymphoïdes proB Ba/F3 par transduction rétro-virale, la sur-expression de *Dyrk1a* perturbe le cycle cellulaire et induit modérément l'apoptose. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que la trisomie de *Dyrk1a* à elle seule pourrait prédisposer aux leucémies associées à la trisomie 21 et que sa sur-expression ectopique inhibe le cycle et la survie cellulaire dans un contexte lymphoïde B par la phosphorylation de substrats qu'il reste à identifier.

## **D) *Doyna Zharavina sous la direction des Pr. C. Vassy et J. London***

### **La prise en charge de la trisomie 21 : entre théories et pratiques**

Très souvent pour présenter les controverses et les difficultés de prise en charge des enfants et adolescents handicapés, on a tendance à privilégier les explications par l'offre institutionnelle. Une telle présentation exclue un élément essentiel qui sert à éclairer les enjeux de la scolarisation des enfants handicapés: le regard des parents sur la prise en charge institutionnelle. Ce regard permet d'éclairer sur les éléments et les mécanismes qui limitent l'accès des enfants atteints de trisomie 21 au milieu ordinaire malgré la politique d'intégration scolaire annoncée notamment dans la loi de 2005. Alors que le milieu spécialisé n'est plus désirable, la scolarisation en milieu ordinaire, elle non plus, ne satisfait pas les aspirations parentales et, surtout, n'offre que des solutions partielles et met la famille dans une situation très précaire. C'est pourquoi, les familles préfèrent toujours « l'ancienne solution » de scolarisation spécialisée.

D'ailleurs la « précarité » est une caractéristique majeure du statut de la trisomie 21 dans le monde biomédical et sanitaire, selon le regard parental, toujours à cause du dépistage et, surtout, à cause de la pauvreté du financement de la recherche. Certes, la prise en charge de la trisomie 21 a beaucoup évolué, mais sa place dans la société française n'est pas encore trouvée.

### **Stages de M1**

#### **A) *Fatou Kine Ndaye, stage obligatoire sous la direction de J. London***

Dans le cadre de la mesure des neurotransmetteurs par HPLC (Chromatographie à Haute résolution), il a été montré que la surexpression de *Dyrk1A* et de *APP* entraîne des diminutions très importantes de sérotonine et de nor-adrénaline dans certaines aires du cerveau de souris transgéniques pour ces gènes. Le stage a consisté à mettre au point la mesure par HPLC des activités enzymatiques liées au catabolisme de ces neurotransmetteurs. Ce travail est tout à fait nouveau au laboratoire sur ces modèles. Les premiers résultats montrent la faisabilité des mesures.

#### **B) *Elodie Assayag (à temps partiel et non obligatoire) sous la direction de J. London***

Élodie nous a tout d'abord aidés à faire les panneaux et à les mettre en place pour la fête de la Science en octobre 2012 ; ensuite, elle a passé beaucoup de temps à mettre en forme les résultats que nous avons obtenus sur les catécholamines dans différentes aires cérébrales de souris transgéniques soit pour le gène *Dyrk1A* soit le gène *APP* soit les deux gènes. Ces résultats sont en cours d'écriture pour un ou deux articles qui seront soumis très prochainement. Sur le plan expérimental, elle a fait des mesures par HPLC des catécholamines dans différentes aires cérébrales de ces même lignées de souris mais à des âges différents et a aussi fait ce même type de mesures sur des souris traitées par des inhibiteurs de l'enzyme *Dyrk1A*. Elle a aussi mis en évidence des modulations d'expression de protéines dans les souris transgéniques pour lesquelles on a fait des mesures de catécholamines, ces résultats seront inclus dans les résultats pour les articles en cours de rédaction..

## La position de l'AFRT vis-à-vis du diagnostic prénatal

L'AFRT est une association créée d'une part pour faire connaître les acquis de la médecine et de la science afin d'améliorer la vie des personnes atteintes de trisomie 21 et de leurs familles et d'autre part pour aider la recherche par l'attribution de bourses et de contrats de recherche. Dans ce cadre, les avancées de la science permettent entre autre, la fécondation *in vitro* assurant ainsi à des femmes stériles de donner la vie, la possibilité, grâce à la contraception, de choisir le moment de donner la vie pour les futures mamans mais aussi plus récemment la possibilité de prévoir si l'enfant en gestation serait ou non atteint d'une maladie grave.

Ces avancées sont de réels progrès si et seulement si les conditions éthiques sont respectées. Dans le cadre du diagnostic anténatal, l'éthique implique que l'application des progrès technologiques soit la même qu'il s'agisse de la mucoviscidose, des maladies de l'hémoglobine (thalassémies), de la maladie de Duchenne et la trisomie 21 etc. La définition d'une maladie grave pour justifier la diffusion de tel ou tel outil de diagnostic n'est pas acceptable sur le plan éthique d'autant plus que les maladies génétiques au sens large s'expriment de façon très différente d'une personne à l'autre et que l'histoire de la médecine est pleine d'exemples montrant qu'une maladie grave hier ne l'est plus aujourd'hui et qu'une maladie encore considérée comme grave aujourd'hui ne le sera peut-être plus demain.

La mise à disposition pour les futurs parents des outils de diagnostic les plus fiables et les moins perturbants est absolument conforme à l'éthique mais les parents ne doivent pas subir de pression et doivent pouvoir décider librement de leur avenir et de celui de leur famille.

L'AFRT a toujours diffusé les progrès scientifiques concernant la trisomie 21 y compris ceux concernant les techniques de diagnostic anténatal qui se devaient d'être pour les futures mamans les plus fiables possible, les plus précoces et les moins délétères. Celles-ci étaient inexistantes dans les années 70, puis pas assez fiables dans les années 80, puis de plus en plus précises et fiables grâce aux marqueurs sériques et ensuite à la combinaison de ceux-ci avec des échographies. Le diagnostic s'est fait alors de plus en plus systématique conduisant à une dérive déplorable avec de très nombreuses amniocentèses trop tardives, inutiles et pire encore parfois délétères. C'est dans ce cadre que l'AFRT considère que les nouveaux outils de diagnostic, à savoir la détermination de certaines caractéristiques de l'ADN fœtal circulant permettant le diagnostic de nombreuses maladies génétiques est un progrès, car il permettra aux couples d'être informés beaucoup plus tôt et de pouvoir prendre une décision personnelle dans des conditions éthiques respectées. Cependant il ne faut pas que seule la trisomie 21 soit concernée par ce progrès et mise en avant dans les médias car c'est alors une stigmatisation d'une pathologie dont on peut encore discuter la gravité par rapport à certaines autres tout autant concernées par ce nouveau type de diagnostic.

L'AFRT tient à souligner que les progrès en termes de prise en charge très précoce des personnes atteintes de trisomie 21 ont changé quasi totalement ce que sont ces personnes dans la société. De plus les progrès scientifiques sont très spectaculaires au point d'avoir plusieurs essais cliniques dans le monde.

Ce nouveau test a un double avantage, d'abord pour, les couples qui peuvent faire très tôt au cours de la grossesse librement leur choix et ensuite, pour espérer pouvoir donner dans un avenir proche aux scientifiques et aux médecins, les moyens d'intervenir très précocement chez les bébés nés avec une trisomie 21.

Si la recherche sur la trisomie 21 a encore des moyens pour travailler surtout en France, le diagnostic précoce de trisomie 21 devrait être une chance pour pouvoir appliquer dès la naissance, voire chez la maman enceinte, des thérapeutiques qui commencent déjà à voir le jour. Mais pour cela il faut soutenir cette recherche fondamentale indispensable à toute intervention thérapeutique précoce. C'est le combat de l'AFRT depuis de nombreuses années.

## *Initiative à renouveler et à amplifier*



C'est sous un soleil d'été, une fois n'est pas coutume pour cette année, que se sont rassemblés plus de 300 coureurs et marcheurs à Pont-Audemer dans l'Eure pour les 10 km des Mascarets, le 30 juin 2013, organisés par le Pont-Audemer AC

Les organisateurs ont souhaité soutenir l'AFRT en reversant un euro des neuf euros de l'inscription, ainsi ce sont près de 322 euros et un don de 50 euros que les organisateurs de cette matinée vont remettre à l'AFRT. Après la remise des prix, un tirage de la tombola terminait cette matinée, et le fils de notre vice-président Jacques Costils a permis à un participant de partir avec un tapis d'entraînement d'une valeur de 1 400 €. Merci également aux sponsors de cette manifestation, sans qui rien n'aurait été possible. Un pot de l'amitié clôturait la manifestation et tout le monde s'est donné rendez-vous pour l'année prochaine avec le même objectif.

Que toute l'équipe de bénévoles ainsi que les participants soient remerciés de cette heureuse initiative et BRAVO à la Famille COSTILS !!



## Le Conseil d'Administration de l'AFRT

Marie Christine de Blois  
Marie Therèse Bidjeck  
Jacques Borg  
Jacques Costils  
Claudette Daguin  
Daniel Daguin

Marc Dexpert  
Agnès Duguet  
Jacqueline London  
Christian Marquer  
Luc Stuit

## Le Conseil scientifique de l'AFRT

### NOMS

### SPECIALITE

Dr. B. Allinquant  
Pr. J. Borg  
Dr. MC De Blois  
Pr. A. Chango

Directeur de Recherche, spécialiste de la Maladie d'Alzheimer.  
Médecin, Biochimie médicale.  
Praticien Hospitalier: Cytogénéticienne, Hôpital Necker, Paris.  
Directeur Département génomique nutritionnelle, Institut Polytechnique Lasalle, Beauvais.  
Médecin, spécialiste du sommeil, Paris.  
Professeur, Académie de Médecine et Centre Médical Jérôme Lejeune  
Médecin néphrologue et parent, le Mans.  
Médecin responsable de la consultation Trisomie 21 adulte, Hôpital St Joseph, Lyon.  
Professeur, pharmacologie et imagerie cérébrale, Lyon.

Dr. Elisabeth Frija  
Pr. MO Réthoré  
Dr. L. Stuit  
Dr. M. Till

Pr. L. Zimmer

## Le bureau de l'AFRT

### Présidente

Mme Jacqueline LONDON  
6 rue César Franck  
75015 Paris  
tél. : 01 57 27 83 61  
[afrt@univ-paris-diderot.fr](mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr)

### Vice-président

M. Luc STUIT  
5 rue de Belfort  
72000 Le Mans  
tél. : 06 61 78 43 34  
[luc.afrt@voila.fr](mailto:luc.afrt@voila.fr)

### Vice-président et Secrétaire général

M Jacques COSTILS  
9 allée des Romarins  
78180 Montigny le Bretonneux  
Tél. : 06 42 92 26 46  
[jacques0costils@hotmail.com](mailto:jacques0costils@hotmail.com)

### Trésorière

Mme Claudette DAGUIN  
15 rue Marcel Pajotin  
49000 Angers  
tél. : 02 41 47 20 91  
[daguin.c@wanadoo.fr](mailto:daguin.c@wanadoo.fr)

### Adresser vos soutiens à:

**Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21 (AFRT) :**  
**Université Paris -Diderot, case 7088, 75205 Paris**

[afrt@univ-paris-diderot.fr](mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr) ; Site Web : <http://www.univ-paris-diderot.fr/AFRT/> et <http://www.afrt.fr>

## Bulletin d'adhésion

Je souhaite adhérer à l'association et régler le montant annuel de la cotisation qui s'élève à 30 euros.

Je souhaite être donateur et vous verse la somme de :  Euros

*Veillez envoyer votre cotisation et don, en libellant votre chèque à l'ordre de l'AFRT à l'adresse suivante :*

**AFRT**  
**Université Paris Diderot –Bâtiment LAMARCK Case 7088**  
**35 rue Hélène Brion 75205 PARIS CEDEX 13**

Nom.....Prénom.....  
.....

Adresse.....

Tél. ....Mail.....