



Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21

Première Association créée dès le début des années 1980 pour faire connaître les avancées de la recherche sur la trisomie 21 et soutenir la recherche

Génétique et trisomie 21/syndrome de Down: entre diagnostic certain et anticipation des phénotypes



université
PARIS
DIDEROT
PARIS 7

Jacqueline London
Fondatrice et vice Présidente de l'AFRT
Professeur Emerite,
Université de Paris, Site: Paris-Diderot

Exposé Siiclha
Novembre 2019

Un peu d'histoire

- Il est probable que des personnes atteintes de trisomie 21 aient fait partie des civilisations humaines depuis toujours, comme en atteste certaines poteries très anciennes, mais c'est au 19^{ème} siècle que les premières descriptions sont publiées. En France, **E. Esquirol** en 1838 et **E. Seguin** en 1866 décrivent des patients dont la physionomie et l'attitude correspondent à la trisomie 21, que Seguin appelle « idiotie furfuracée ».
- En 1866, **J. L. Down**, un médecin anglais, publie une définition clinique très précise de ce qu'il appelle « **idiotie mongolienne** ». Le terme de mongolisme sera officiellement supprimé en 1965 par l'OMS, remplacé par trisomie 21 ou syndrome de Down.
- Dans les années 1950 le professeur **R. Turpin** avait émis l'hypothèse d'une **pathologie chromosomique due au hasard**; **MAIS** on ne savait pas dénombrer le nombre de chromosomes; il a fallu attendre la découverte en 1958 du nombre de chromosomes dans l'espèce humaine.
- En 1959, **M. Gauthier** dans le laboratoire du professeur **R. Turpin** montrent que les « mongoliens » possèdent 47 chromosomes au lieu de 46. c'est la première fois qu'une anomalie chromosomique liée à un retard mental est décrite. **J. Lejeune** écrit l'article dans le CRAS et fait à juste titre la promotion de cette grande découverte qui sera confirmée par **P. Jones** en Angleterre
- A partir des années 1970, la biologie moléculaire et la cytogénétique ont permis de dresser une **carte du chromosome 21**, et d'identifier les 350 gènes environ qu'il porte.

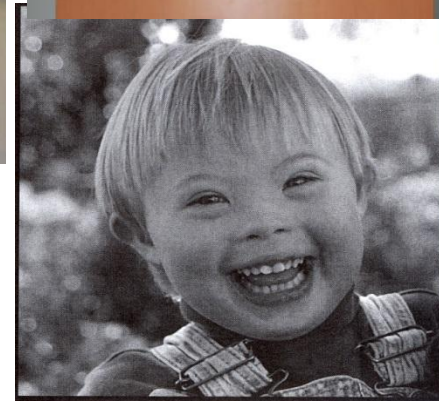
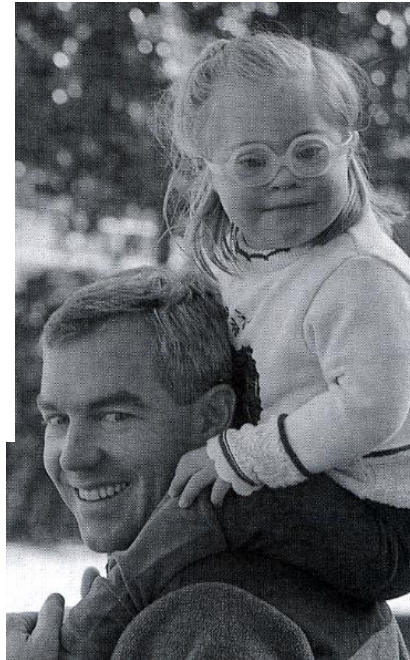
La trisomie 21 est appelée syndrome de Down dans la plupart des pays

1970-1980

Dans les années 70-80

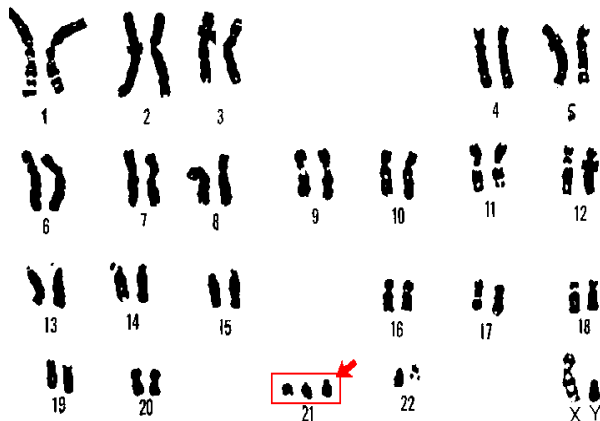


2010-2019



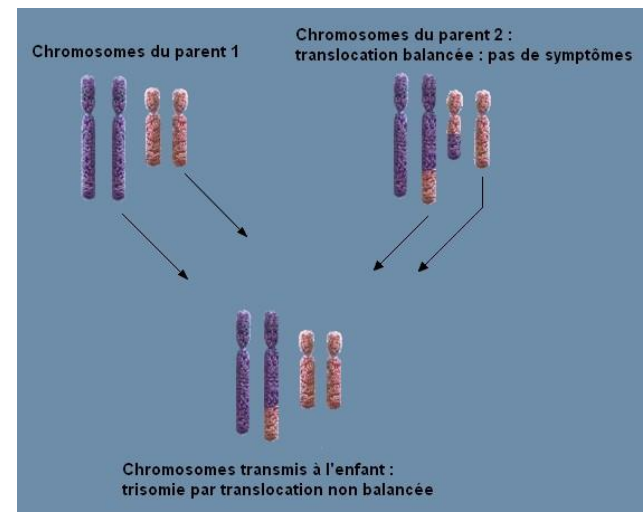
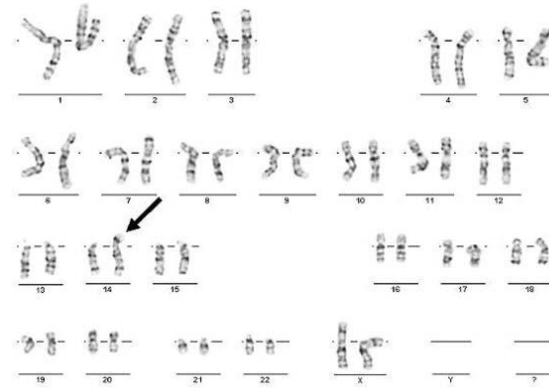
Les trois formes de trisomie 21

• la **trisomie libre et homogène (92%)**, où toutes les cellules de l'organisme contiennent un chromosome 21 en trop, soit 47 chromosomes. Dans ce cas, le chromosome vient le plus souvent d'une **anomalie au hasard et non héréditaire**, présente dans l'ovule au moment de la fécondation. **Il n'y a pas de risque connu de récurrence dans la famille.**

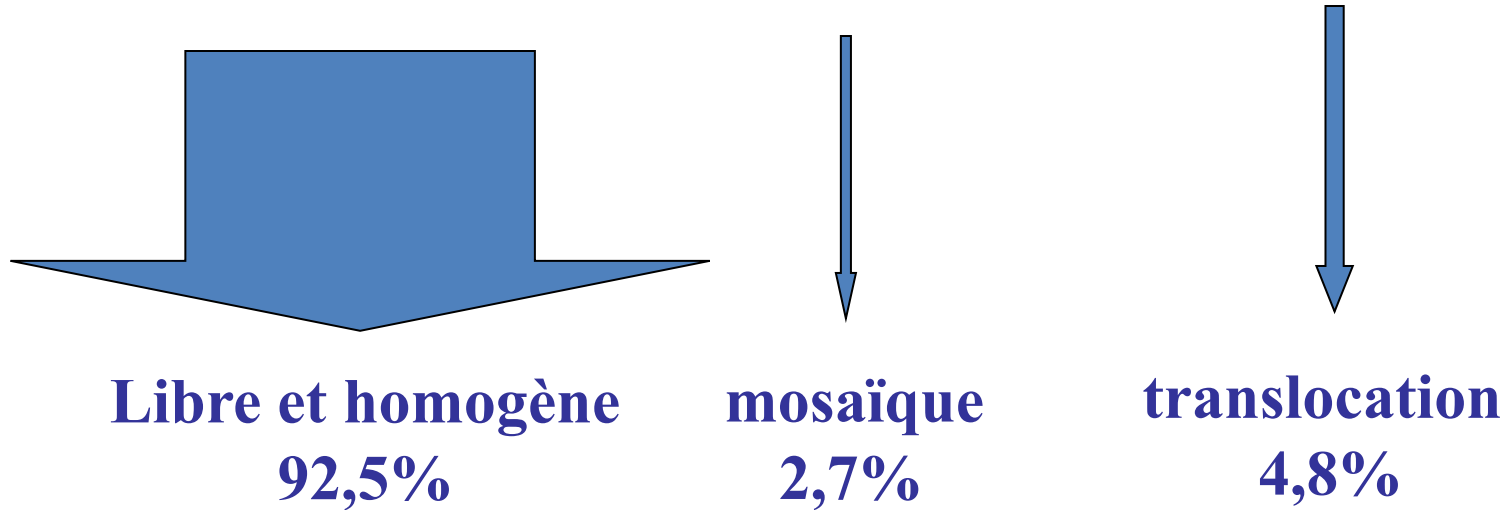


Le caryotype est une photographie des chromosomes d'un individu, rangés par ordre décroissant. Sur ce caryotype, on voit qu'il s'agit d'un garçon, et qu'il a 3

• la **trisomie en mosaïque (4%)**, où seule une partie des cellules contient 47 chromosomes. Dans ce cas l'anomalie s'est produite au tout début du développement de l'embryon. **Il n'y a pas de risque connu de récurrence dans la famille**



Les trois types de Trisomie 21



B) Risque de récurrence

Avant 30 ans $\approx 1\%$

Après 30 ans $\approx$ celui de
l'âge de la maman

t(14q21q)	maternelle	15%
	paternelle	<5%

t(22q21q)	maternelle	
10%		
	paternelle	<5%

t(21q21q)		100%
-----------	--	------

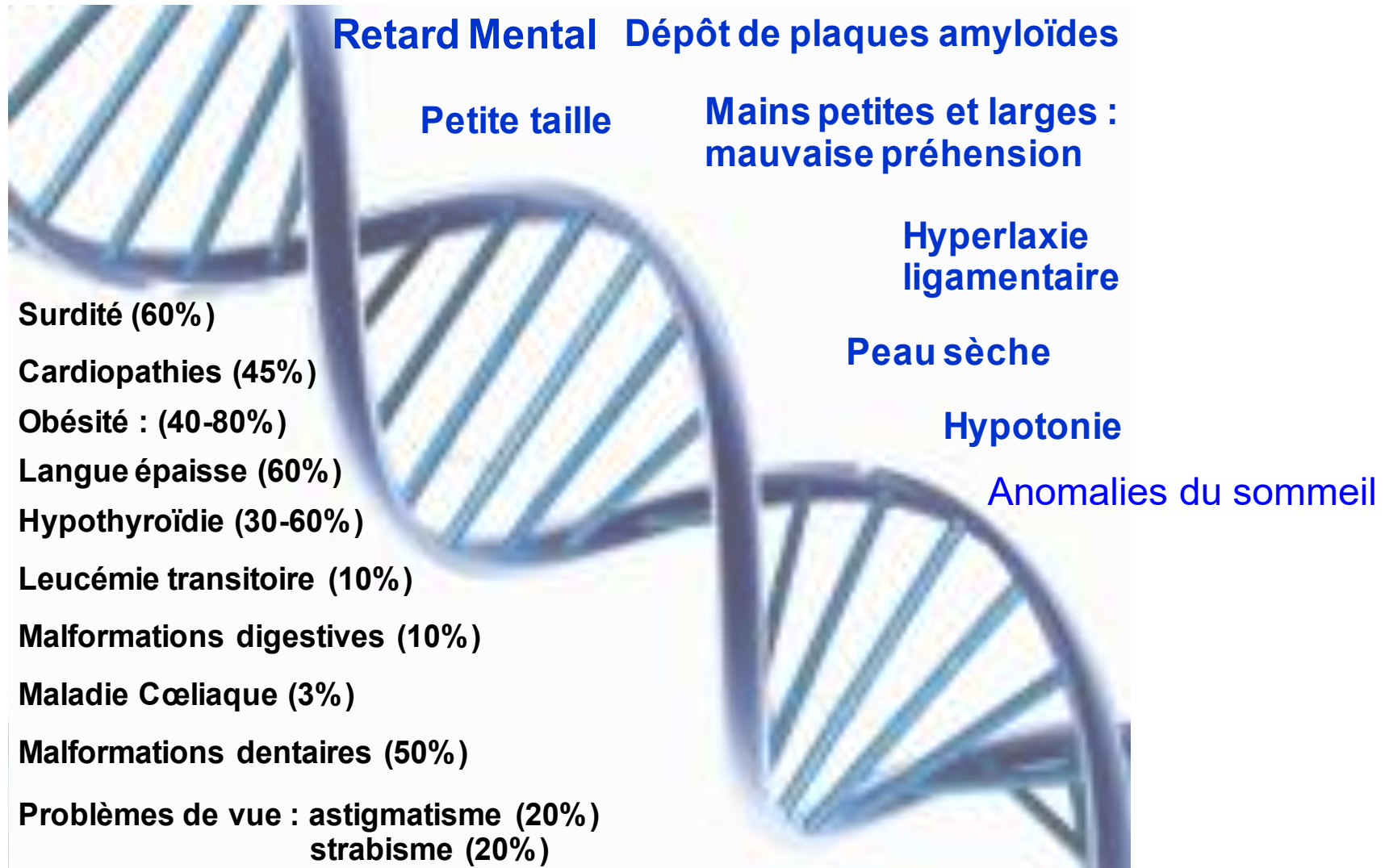
Form of Down syndrome	Standard trisomy 21	Robertsonian trisomy 21	Mosaic trisomy 21	Other
Frequency	95%	4%	3-5%	1%
Mechanism	Maternal meiosis 85-90%	Familial 25%	Mitotic	
	- Meiosis I 75%	<i>De novo</i> 75%		
	- Meiosis II 25%			
	Paternal meiosis 3-5%			
	- Meiosis I 25%			
	- Meiosis II 75%			

TABLE Origins of Trisomy 21 (Gardner RJ, Sutherland G, Shaffer L, 2012)

Causes et Récurrence

- Le seul facteur de risque connu à ce jour **est l'âge de la mère**
- Cependant la majorité des enfants atteints de trisomie **(environ 70%) naissent alors que leur mère a moins de 35 ans** car ce groupe représente un nombre plus important de naissances.
- Aucune récurrence pour les T21 libre ou en mosaïque **mais pas pour les translocations** qui en étant équilibrées chez les parents peuvent conduire à une T21 par translocation

Les principaux symptômes de la trisomie 21



**Symptômes présents chez
une partie des patients**

**Symptômes présents chez tous les
patients, à un degré variable**

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 et une maladie d'Alzheimer.
- Il n'y a **aucun symptôme spécifique** à la trisomie 21, tous existent aussi dans la population générale mais à une plus faible fréquence.
- La pathologie est caractérisée par **l'accumulation de signes cliniques et leur plus grande fréquence** que dans la population générale.
- Comprendre les causes génétiques, moléculaires, biochimiques et physiologiques de certains de ces signes cliniques dans la population avec T21 c'est les comprendre aussi pour la population générale.
 - **C'est donc trouver des pistes thérapeutiques pour TOUS**
- Sa fréquence est la même dans tous les pays du monde, voisine de **1/750 -1/2000**. Elle augmente avec l'âge maternel (1/2000-1/40)
- **70 000** personnes atteintes de trisomie 21 en France, **500 000** en Europe et **3,5 millions dans le monde!!**

Est-ce une maladie 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: signes neuroanatomiques dès 40 ans, et **démence vers 60 ans plus précoce et plus rapidement fatale que dans la population générale**

Maladie sans thérapie possible?

Pourra-t-on soigner la **déficiencia 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**
- Le cerveau est toujours **atypique** à l'âge **adulte**
- les différences apparaissent après les premiers mois de vie
- **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

Le profil neurocognitif des patients ayant une Trisomie 21

- QI: 40 – 70 **donc très variable pourquoi?**
- **Fonctions préservées:**
 - mémoire visuelle et spatiale à court terme
 - apprentissage associatif
 - mémoire implicite à long terme
- **Fonctions altérées**
 - langage (syntaxe)
 - mémoire verbale à court terme
 - mémoire explicite à long terme mais ?
 - raisonnement, résolution des problèmes
 - pensée abstraite, jugement
 - apprentissage académique

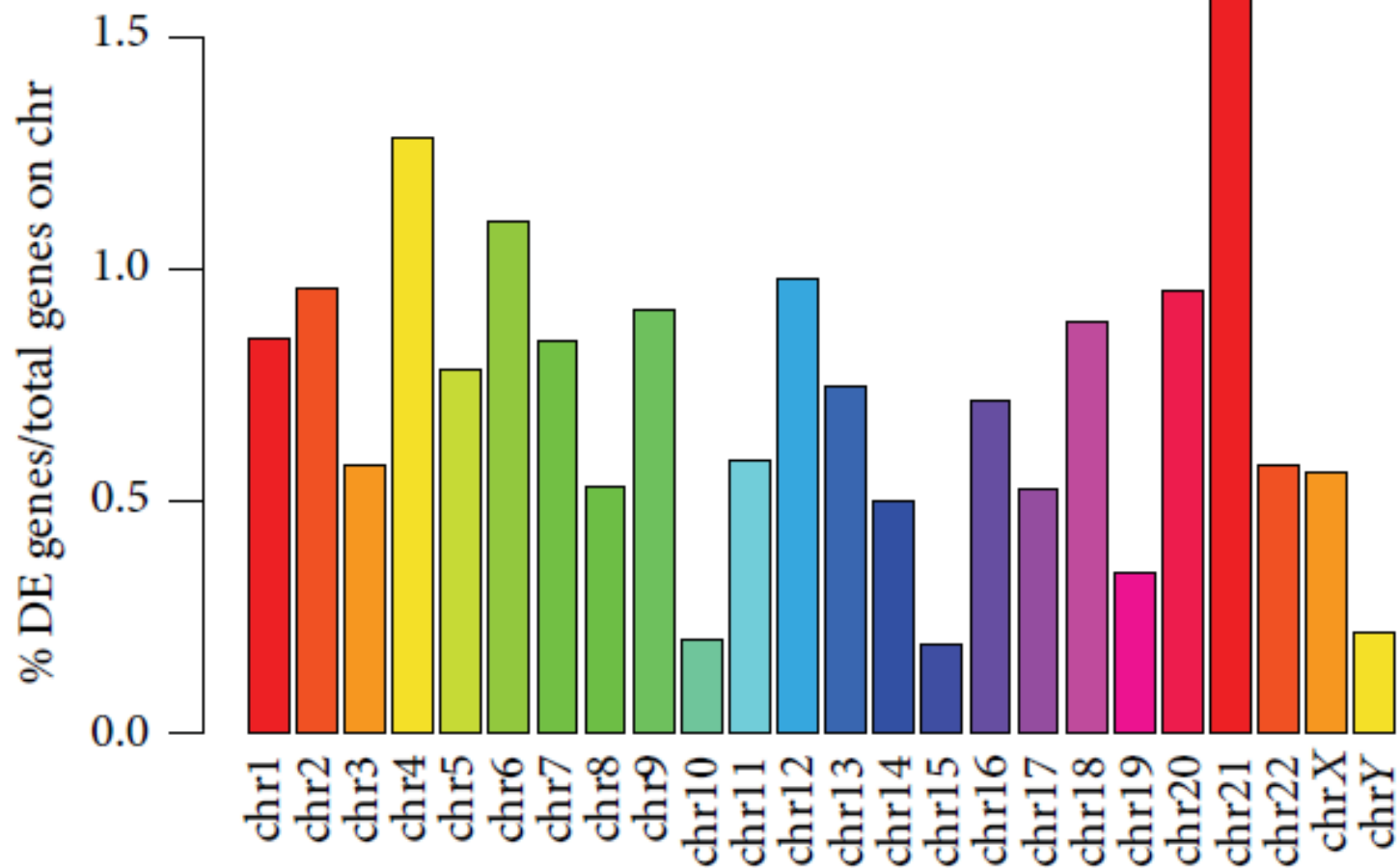
Les gènes du chromosome 21 impliqués dans la déficience intellectuelle

- 300 gènes environ dont 222 codent des protéines, 59 sont des pseudo gènes
- Plusieurs microARN régulant de façon variable l'expression des protéines et dans différents tissus
- Parmi les gènes importants: *APP*, *DSCR1*, *DyrK1a/minibrain*, *CBS*, *SOD1*, *Sym2*, *Runx1*

Causes de la variabilité dans les phénotypes

- Les **gènes** du chromosome 21 en 3 exemplaires **inter-agissent entre eux** via des séquences non codantes ou via des petites molécules qui régulent la transcription et la traduction des gènes
- Les gènes du chromosome **21 agissent sur d'autres gènes** du **génome** (ex: APP sur la protéine Tau; Dyrk1a sur de nombreuses protéines...)
- Les gènes du chromosome 21 **sont régulés par d'autres gènes** ce qui pourrait expliquer en partie la variabilité dans les cardiopathies (40%) dans les leucémies, les pathologies viscérales, la morphologie....)
- Les gènes du chromosome 21 sont régulés par des phénomènes **épigénétiques** (méthylation, âge, stress, environnement)

Chromosome distribution of DE genes in DS



(a)

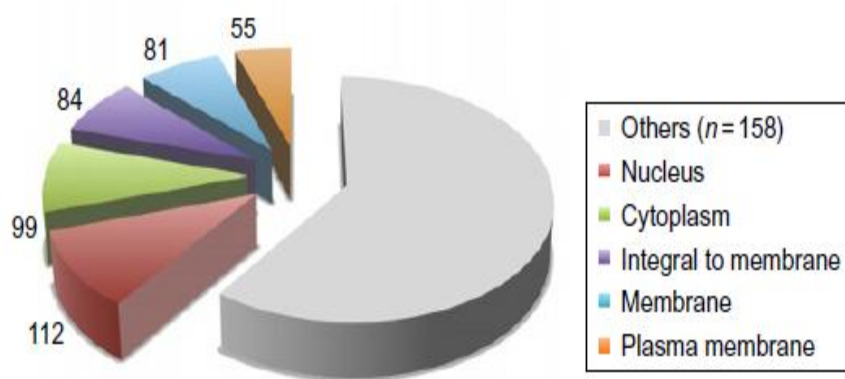
Neural Plasticity

Volume 2016, Article ID 4235898, 20 pages

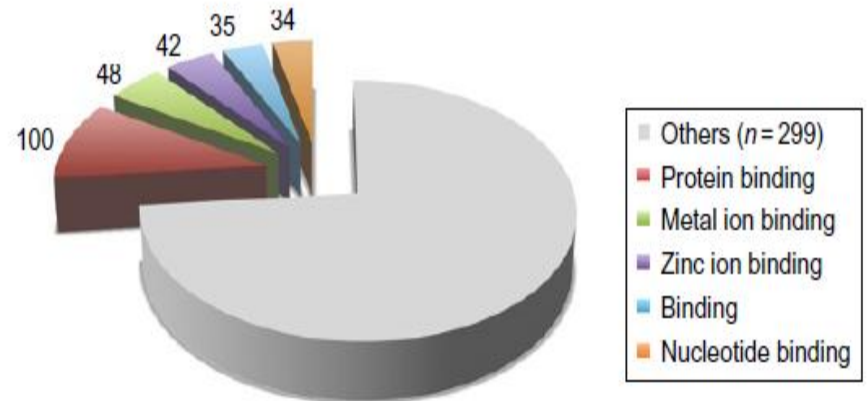
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4235898>

DE= differentially expressed genes

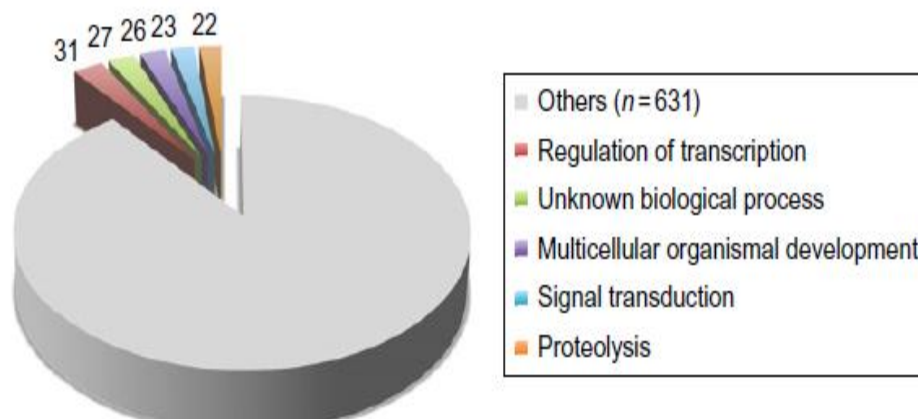
Cellular components



Molecular functions



Biological processes



Genomic determinants in the phenotypic variability of Down syndrome

2012

Audrey Letourneau and Stylianos E. Antonarakis

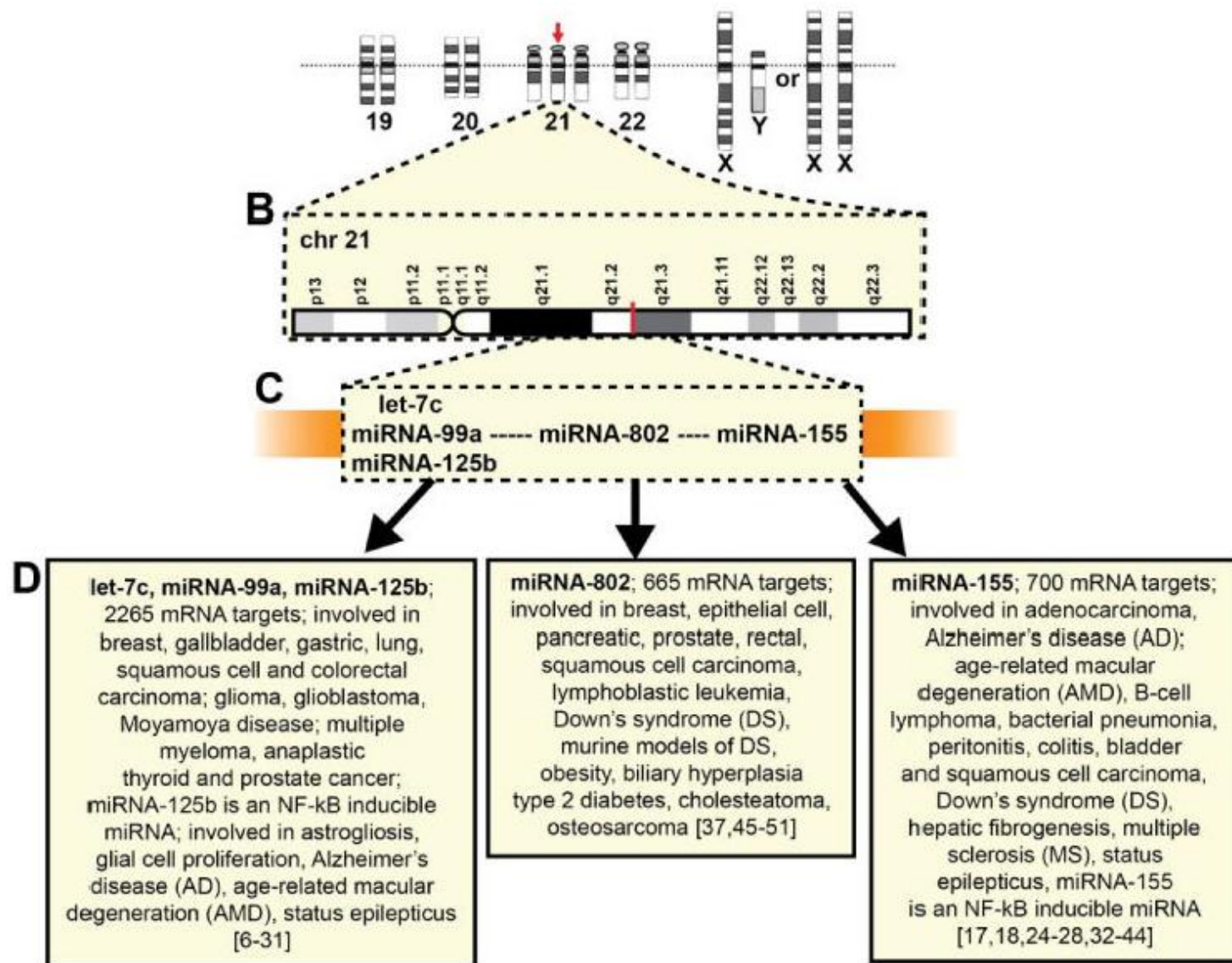
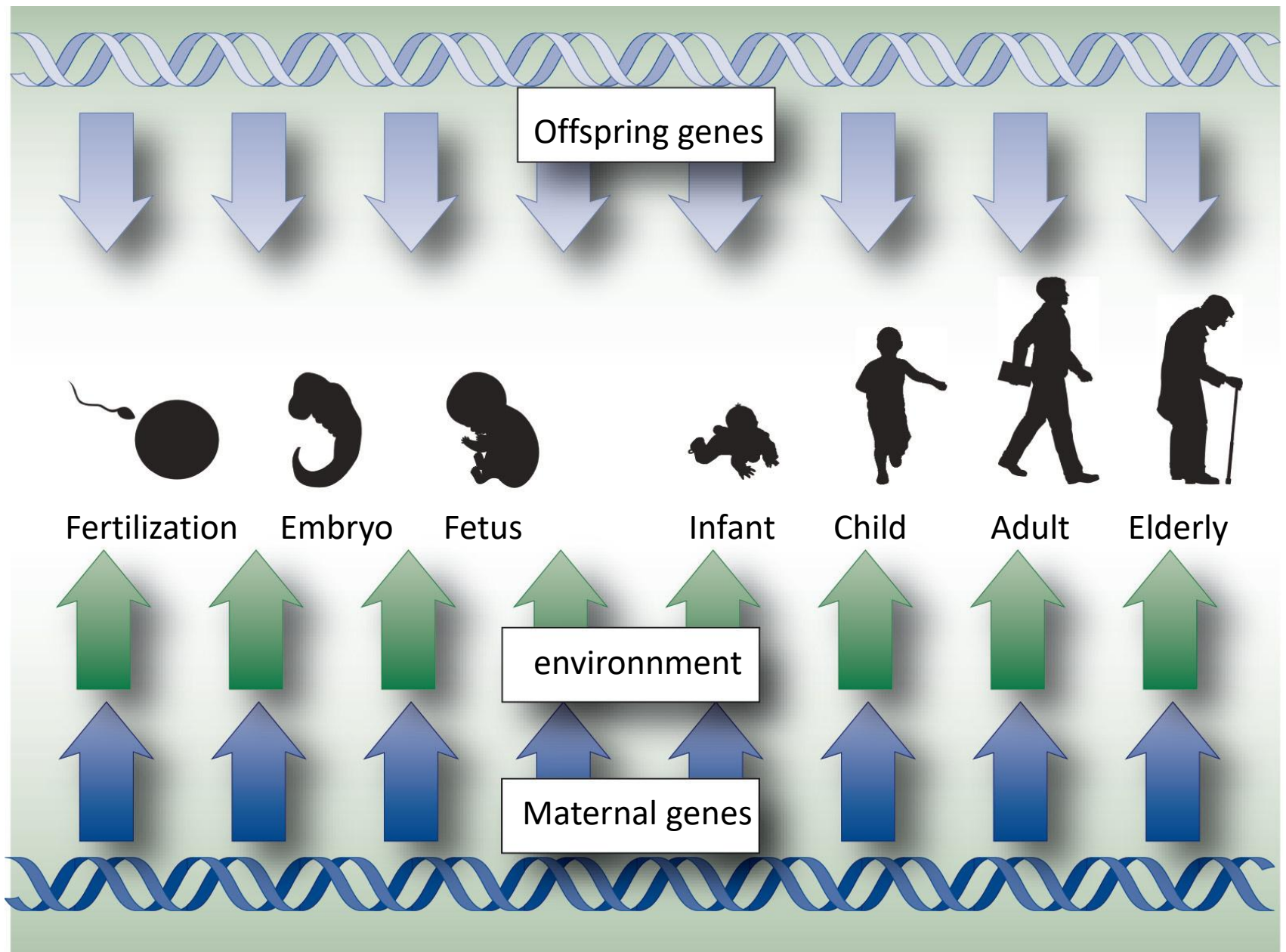


Figure 1. In Down's syndrome (DS; trisomy 21) the activities of five microRNA (miRNA) genes, encoding let-7c, miRNA-99a, miRNA-125b, miRNA-155 and miRNA-802 and clustered on chr21 (chr21q21.1-chr21q21.3) may explain the remarkably wide diversity of the DS phenotype



Diagnostic prénatal : 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 maladie 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

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**

Diagnostic Prénatal: historique

Avant 1974 : rien

1974: premières échographies en obstétrique

1977: caryotype pour T21 des femmes de plus de 35 ans (amniocentèse, Villosités chorioniques)

1987: marqueurs du 2^{ème} trimestre

1990: mesure de l'épaisseur de la clarté nucale

1992: marqueurs de 1^{er} trimestre

2009-2010: dépistage combiné marqueurs sanguins et échographie

2014: mise au point en France de l'analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel

2018: validation du test ADN fœtal **en 2^{ème} intention**

2019: A) dépistage combiné du 1er trimestre

B) test ADN fœtal si nécessaire

C) amniocentèse si nécessaire

Remboursés par la SS

Les méthodes invasives

- **Amniocentèse**

Cette méthode nécessite d'introduire une aiguille dans le ventre de la maman, après la 15ème semaine de grossesse, afin de prélever un peu de **liquide amniotique** dans lequel baigne le bébé. **Ce liquide** étant en partie constitué des urines du fœtus, il **contient également quelques cellules** de celui-ci, ce qui permet, en laboratoire, d'étudier la composition génétique du futur bébé.

Cet examen présente un **risque admis de 1 % mais sans doute plutôt 0.1%.**

- **Villosités chorioniques**

Prélèvement de cellules du chorion

Marqueurs sériques et Echographie

- Ce dépistage du premier trimestre doit être effectué entre 11 et 13 semaines et 6 jours de grossesse
- **PAPP-A** (Protéine A plasmatique associée à la grossesse) est une protéine produite par le trophoblaste et ensuite par le placenta.

Son taux **diminue** en cas d'anomalie chromosomique

- **b-hCG** (sous-unité beta de la gonadotrophine chorionique humaine) est une hormone produite par le trophoblaste et ensuite en grande quantité par le placenta.

Son taux **augmente** en cas d'anomalie chromosomique

- Ces valeurs combinées avec l'âge de la maman et les données de l'échographie qui mesure en autres l'épaississement de la nuque fœtale (clarté nucale) et la taille des os du nez **donnent un facteur de risque.**

Si ce risque est $>1 / 250$: l'examen à visée diagnostique, invasif, (amniocentèse ou choriocentèse) est proposé pour analyse du **caryotype fœtal qui permet seul** de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de trisomie 21 libre et homogène mais qui présente aujourd'hui un risque de perte fœtale (1-0.1%).

Avec les résultats du premier trimestre, environ 5% des grossesses normales ont un résultat anormal **mais seulement 2 à 3% de ces 5% ont vraiment un risque augmenté d'avoir un enfant atteint d'une anomalie chromosomique.**

Ce dépistage au premier trimestre est important car il dépiste plus de 85% des cas de trisomie 21

Mais sans distinction du phénotype spécifique de l'enfant à naître!!

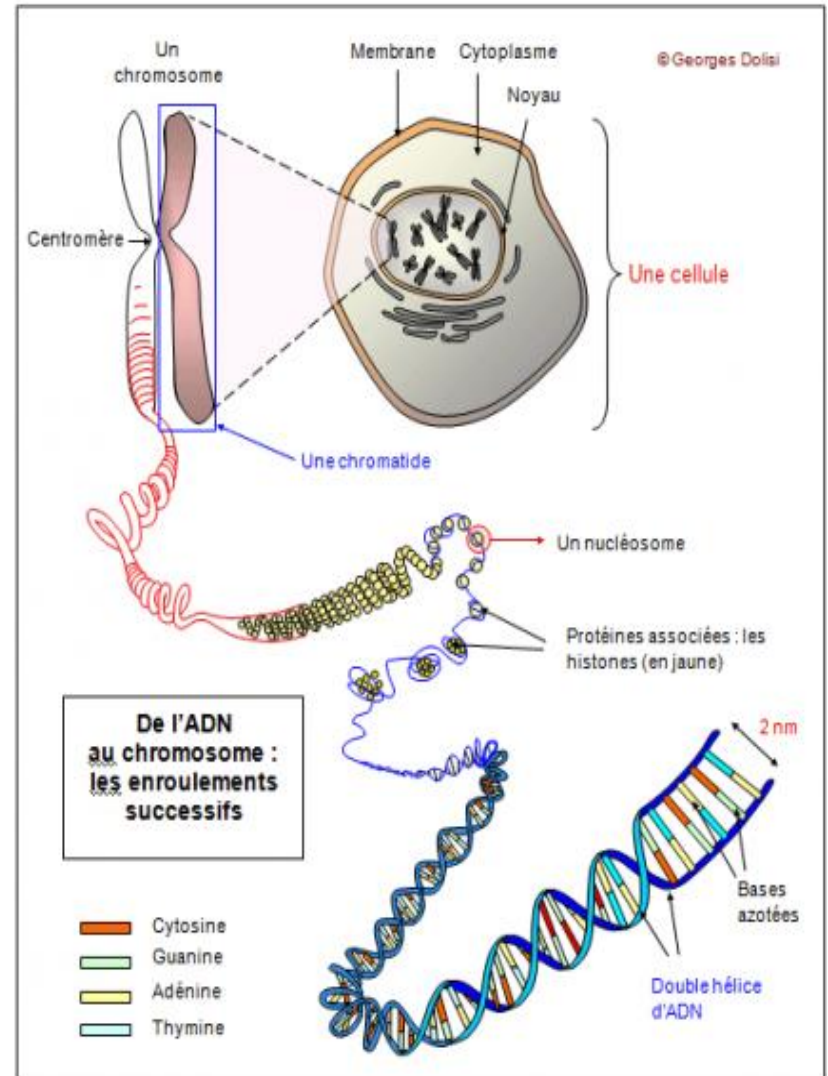
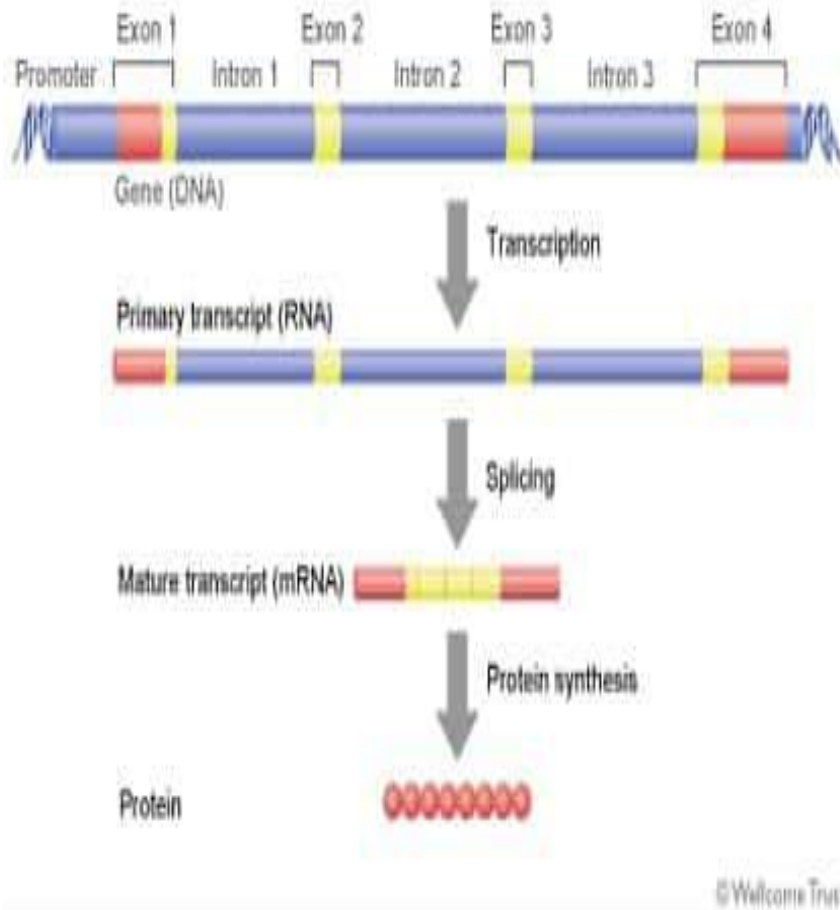
Les directives actuelles

La mesure de la clarté nucale est devenue un test incontournable et doit être bien sûr corrélée à l'âge gestationnel (longueur crânio-caudale)

- Combinée aux marqueurs sériques du 1^{er} trimestre, l'échographie donne un facteur de risque;
- Si ce facteur est inférieur à 1/1000, pas de risque d'anomalie chromosomique évalué **mais attention le 100% n'existe pas**
- Si le facteur est compris entre **1/51** entre **1/1000**, le caryotype fœtal par amniocentèse (seul test 100% fiable pour presque toutes sortes de T21) est suggéré.
- Pour les femmes ayant un **risque supérieur ou égal à 1/50**, la HAS maintient sa recommandation de leur proposer d'emblée la réalisation d'un caryotype fœtal, mais en intégrant la possibilité pour celles qui le souhaiteraient **de réaliser dans un premier temps un test ADN** (c'est-à-dire le test ADN libre circulant du fœtus dans le sang maternel ou « **ADNlcT21** »)

Quelques rappels

Structure of a Gene



Journée Filière AnDDI RARES

Marie Darrason

20 juin 2019 - Paris

ADN libre circulant du fœtus dans le sang maternel

« ADN libre circulant: ADNlc »

- Il a été montré **dès la fin des années 1990 par le Dr LO** la présence de matériel génétique appartenant au bébé, dans le sang maternel pendant la grossesse, avec une concentration de plus en plus importante tout au long de la celle-ci.

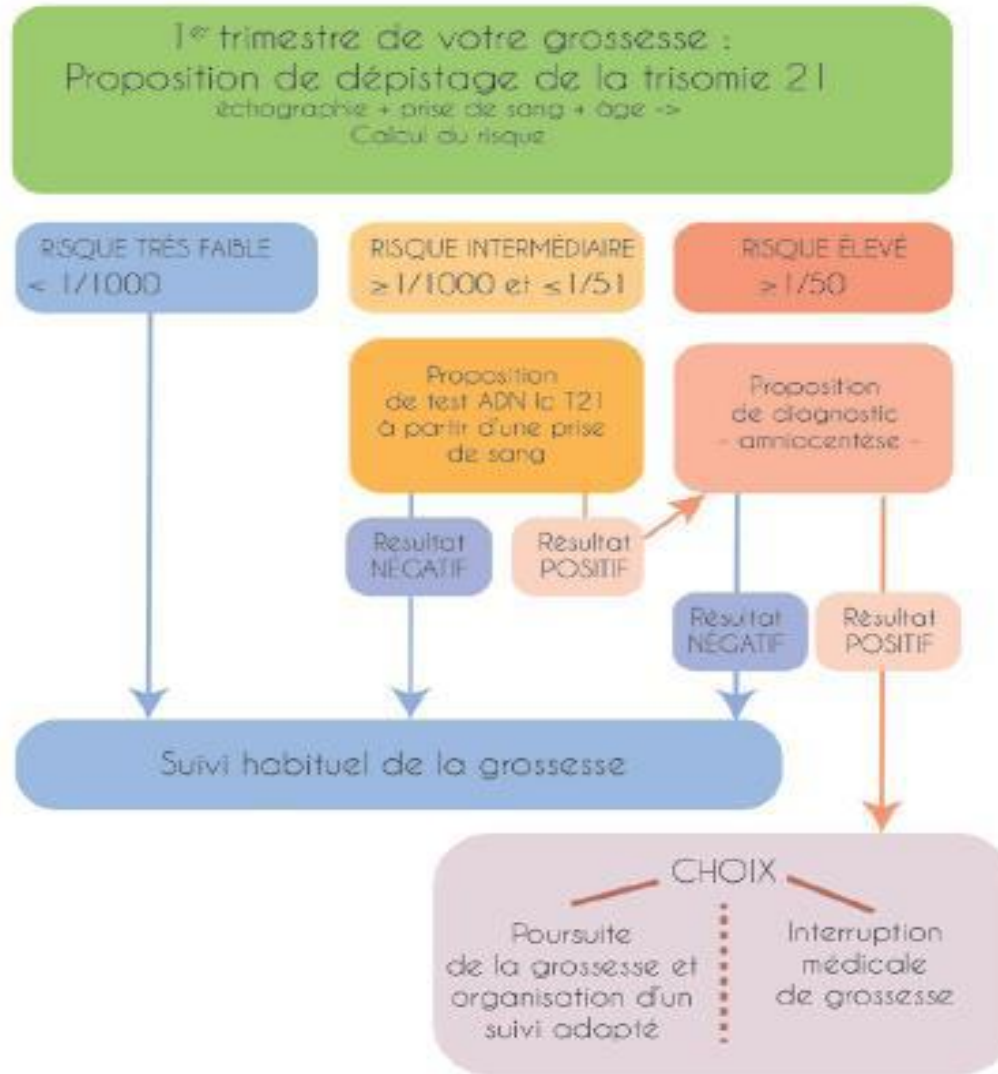
Prenatal Determination of Fetal Rhesus D Status by DNA Amplification of Peripheral Blood of Rhesus-Negative Mothers [Y-M. D. LO](#) et al Annal New York Acad Science 1994

- Dès la 10ème semaine en particulier, la quantité présente est suffisante pour déterminer la présence d'ADN spécifique **en quantité trop ou trop peu abondante**: trisomies mais aussi XXY, XYY, des monosomies ou des grandes délétions

Comment fonctionne ce dépistage automatisé

- Il se déroule en plusieurs étapes bien précises, à l'aide d'un **robot**. Dans un premier temps, **le robot assure l'extraction de l'ADN** présent dans le plasma maternel et le **mélange des échantillons avant le séquençage de l'ADN**.
- Le séquençage permet de compter l'ensemble des fragments d'ADN circulants et de mettre en évidence un excès de fragments provenant du chromosome 21 et d'autres chromosomes, notamment les 13 et 18.
- Chaque échantillon est tracé individuellement grâce à un code barre qu'il possède tout au long de la chaîne et il n'y a pas d'intervention humaine afin d'éviter les risques d'erreur. Selon Santé Publique France, la trisomie 21 est l'anomalie congénitale la plus fréquente en France avec environ 2200 diagnostics par an. Viennent ensuite les hypospadias (malformation de l'urètre), les fentes labiales et palatines, les anomalies de fermeture du tube neural et les malformations cardiaques présentes aussi dans la T21.

➤ En bref



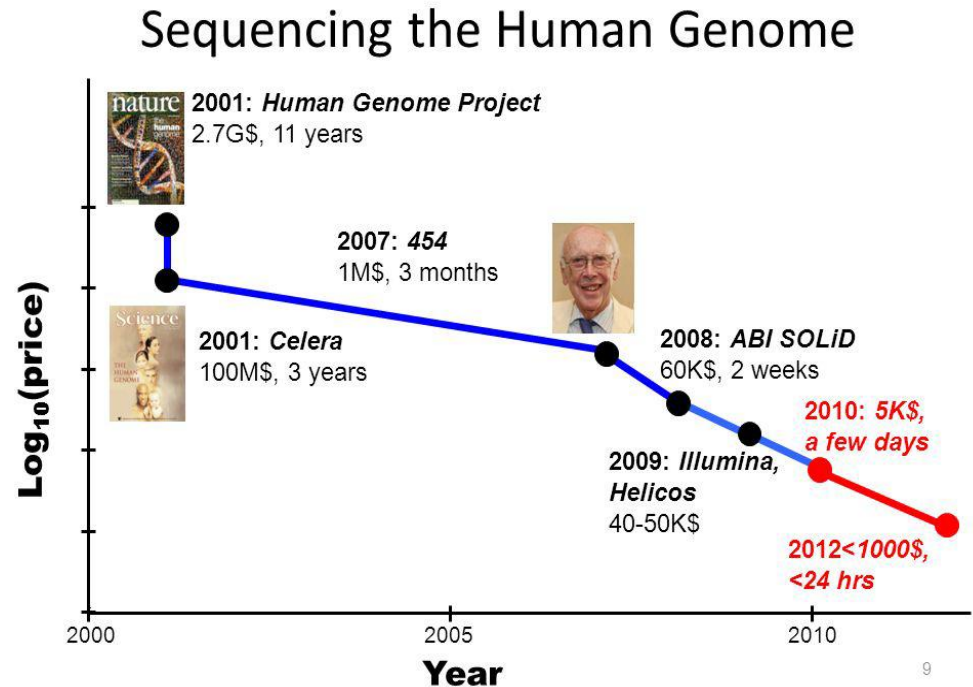
➤ Et après ?

➤ Quelques pistes pour aller plus loin

NOUVELLES TECHNIQUES DE SÉQUENÇAGE

- 2003 : 1er génome humain : > 10 ans, 3 milliards de dollars
- 2014 : Illumina : 3 jours, 1000 dollars
- A partir de 2008 avec les techniques de NGS

accélération de la
décroissance du coût du
séquençage



Nouvelle analyse chromosomique par puce à ADN en complément du caryotype standard: L'ACPA

Quels sont les avantages de l'ACPA par rapport au caryotype ?

L'ACPA permet de rechercher **des anomalies chromosomiques de petite taille avec perte ou gain que l'on appelle des CNV** (variation de nombre de copies) qui ne sont pas toujours visibles au caryotype

L'ACPA est 10 à 20 fois supérieure à celle d'un caryotype.

L'ACPA analyse l'ensemble du génome

Il est possible de détecter **un CNV sans rapport avec les anomalies observées** chez le fœtus, qui devra être expliqué lors d'une consultation de conseil génétique ultérieure.

Quelles sont les limites de la technique ?

Contrairement au caryotype, la technique de puce à ADN, **ne permet pas de mettre en évidence :**

- des **remaniements équilibrés** (échanges de segments sans perte ni gain de matériel chromosomique),
- une **anomalie en mosaïque** (anomalies chromosomiques qui ne sont pas présentes dans toutes les cellules).

Information et données à grande échelle (Big data)

« En 10 ans, un nuage virtuel de milliards de données vont entourer chaque patient. Ces données seront de différents types et, en fonction, acquises en plusieurs étapes.

Le défi sera de convertir ces données en des hypothèses simples sur la santé et la maladie pour un individu particulier »

(Hood 2013)

**COMMENT PASSER
DE LA DONNÉE A
DE L'INFORMATION ?**



Peut-on passer à côté d'un diagnostic de Trisomie 21?

- En principe: **la détection de la T21 par l'ADN circulant** donne un taux de détection de 99% et un taux de faux positifs <0.1%. Les faux négatifs sont très rares et sont dus principalement à:
une **faible quantité de fraction fœtale**
 - la **présence d'une mosaïque (<20%)**
 - **des réarrangements 21q:21q** entre 2 bras de chromosomes différents ou entre deux isochromosomes (*Pertile M 2018*)
- **Seul le caryotype** permet de confirmer à 100% un T21 libre, en mosaïque ou partielle **MAIS** attention dans certains cas il faut faire des prélèvements sur plusieurs tissus (sang, salive, peau)

Corriger la trisomie 21 in utero ou en néonatal: impossible ou pas?

- Techniques des **IPSC** avec des cellules de T21 en mosaïque
- Les **organoïdes**
- Comparaison entre T21, FraX (2 gènes en commun) pour moduler la neuroplasticité et envisager des neurothérapies
- Beaucoup de recherches sont en cours et donnent des espoirs

Naître avec une trisomie 21 en 1960 n'a rien à voir avec naître en 2000 et sans doute rien à voir avec ceux qui naîtront en 2030

**Ce qui questionne le diagnostic anténatal systématique!
Chacun a le droit de choisir**

Sally Phillips a fait un film pour la BBC (NOV 2019)

Pour cette actrice et scénariste, la vie avec son fils Olly, atteint de trisomie 21, ne correspond en rien à ce qui lui avait été prédit.

« Personne ne dit quoi que ce soit de positif à propos des personnes atteintes de trisomie 21 », s'indigne-t-elle :

*« **On m'a dit qu'il était une tragédie, en réalité il est une comédie** ».*

Notre vie: *« Plus de défis, mais beaucoup plus de rires, aussi ».*

Elle décrit la vie dans sa famille comme *« juste un peu plus drôle que dans d'autres familles »*, grâce à Olly, qui a aujourd'hui 12 ans.

*« **Il est incroyablement attentionné. Il est le seul de mes trois enfants qui chaque jour me demande comment s'est passée ma journée.***

***Il a une intelligence émotionnelle bien supérieure à la moyenne** »...*

Ceci n'est pas vrai pour toutes les familles!!

ÉTHIQUE

Que faut-il chercher ? Que faut-il filtrer ? Consentement éclairé mis à mal Le respect de l'autonomie et du consentement du patient **ne préjuge en rien de l'impact** qu'aura l'annonce diagnostique chez la personne.

Jusqu'où peut-on / doit-on / veut-on aller ?

Le seul fait qu'une technologie soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription, ni de sa réalisation. Prénatal, DPN, DPI, dépistage en population générale

À la demande de qui ?

- Patients, société civile, soignants, scientifiques ?
- Enjeux politiques et financiers majeurs

Comment accompagner ces changements ?

Ce qu'on attend dans le futur dans le cas de la trisomie 21

- Par l'étude du génome, l'intégration dans le diagnostic des marqueurs de risque pour les cardiopathies (même si elles sont bien opérées) et d'autres comorbidités (épilepsie, maladie d'Alzheimer, maladie d'Hirschprung, fragmentation du sommeil)
- A l'époque où pointent certaines possibilités de thérapie « in utéro » et en néonatal, les outils de diagnostic doivent être affinés pour un **meilleur choix d'interruption ou non de grossesse**
- **La trisomie 21 est devenue en France une maladie rare du moins à la naissance et est répertoriée avec le N° 582(?)**
- **Les familles et les personnes avec Trisomie 21 doivent se battre, pour qu'il y ait comme pour la plupart des maladies rares, de la recherche fondamentale en vue de thérapies**

CONCLUSIONS

Devra-t-on dépister toutes les anomalies chromosomiques déséquilibrées ? Certaines sont aussi graves, voire plus graves qu'une trisomie 21 (délétions 4p ou 5p, par exemple), d'autres peuvent avoir des conséquences mineures (syndrome de Klinefelter), ou aucune conséquence (double Y).

Certaines mutations géniques ont des conséquences tout à fait dramatiques, d'autres permettent une vie dans un état de santé tout à fait acceptable.

Faudra-t-il qu'une autorité supérieure ou un « comité de sages » décide ce qu'il sera bon de dépister sur l'ensemble d'une population, ou bien faudra-t-il développer différents filtres informatiques laissant certains choix aux couples ?

On s'aperçoit que ces avancées technologiques peuvent arriver à soulever de réels débats de société. **Les pratiques de dépistage des maladies graves et incurables ne doivent pas être ressenties comme de l'eugénisme.**

Mais, par ailleurs, les couples ne doivent pas avoir le sentiment qu'ils ne peuvent pas bénéficier dans leur pays de techniques existant ailleurs. Il reste vrai qu'il est inquiétant de penser qu'il sera peut-être possible d'obtenir dans un avenir proche, de cette façon (cheveu etc), toute une série d'informations plus ou moins faciles à interpréter sur l'enfant attendu.

Il est important que la génétique du fœtus reste un domaine médical où les patients puissent recevoir des informations par l'intermédiaire de professionnels de la santé compétents et bien formés.

La rapidité des évolutions de la génomique ces dernières années et la mondialisation des informations doivent nous inciter à réfléchir tout aussi rapidement à la façon de les appliquer à notre pratique quotidienne de la médecine.

INFORMATION ET CONSENTEMENT

- Consensus de bonnes pratiques et encadrement législatif en France
- Protéger l'individu +++
- Doit être « informé »
- Notion dynamique
- Retirable à tout moment dans le temps
- 95% des patients demandent à « tout savoir »
- Et le consentement de la parentèle ?
Qui consent ?
- Obligation d'informer "dans le cas où serait identifiée une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention... ou de soin"

- **DROIT DE SAVOIR, DEVOIR DE SAVOIR, DROIT A L'IGNORANCE**
- Autonomie irréductible de l'individu : droit de « tout » savoir
- Versus autonomie indissociable d'une compréhension de ce à quoi l'on consent
- **Du droit de savoir au devoir de savoir**
- => risque d'impératif produit par la société, obligation de « connaître son risque »
- Le droit à l'ignorance, un droit fragile ?

MAIS EST-CE QUE TOUT LE MONDE PEUT ACCEDER A CE SAVOIR ?