

## UNIVERSITE DE LIMOGES

### Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2013

THÈSE N°

# La trisomie 21 : de la prise en charge de la maladie, vers un traitement de la déficience intellectuelle

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 5 Juillet 2013 par

**Chloé DUBOIS**

née le 19 Août 1988, à Le Blanc (36)

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mr. le Professeur Jean-Louis BENEYTOUT ..... Président du jury

Mr. le Docteur Henri BLEHAUT ..... Directeur de thèse et membre du jury

Mr. le Docteur David LEGER ..... Membre du jury

Mr. le Docteur Claude CHABLE ..... Membre du jury



# Droits d'auteurs

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

OU



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur Jean-Luc DUROUX  
**1<sup>er</sup> VICE-DOYEN :** Madame Catherine FAGNERE, Maître de Conférences  
**2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN :** Monsieur Serge BATTU, Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ODART Nicole (sumombre à compter du 19.12.2011)	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES :**

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

<b>BILLET Fabrice</b>	<b>PHYSIOLOGIE</b>
<b>CALLISTE Claude</b>	<b>BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE</b>
<b>CLEDAT Dominique</b>	<b>CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE</b>
<b>COMBY Francis</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE</b>
<b>COURTIOUX Bertrand</b>	<b>PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE</b>
<b>DELEBASSEE Sylvie</b>	<b>MICROBIOLOGIE PARASITOLOGIE IMMUNOLOGIE</b>
<b>DEMIOT Claire-Elise</b>	<b>PHARMACOLOGIE</b>
<b>FAGNERE Catherine</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE</b>
<b>FROISSARD Didier</b>	<b>BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE</b>
<b>JAMBUT Anne-Catherine</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE</b>
<b>LABROUSSE Pascal</b>	<b>BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE</b>
<b>LEGER David</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>
<b>LIAGRE Bertrand</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>
<b>LOTFI Hayat</b>	<b>TOXICOLOGIE</b>
<b>MARTON-THORF Sandrine</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE</b>
<b>MARRE-FOURNIER Françoise</b>	<b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>
<b>MILLOT Marion</b>	<b>PHARMACOGNOSIE</b>
<b>MOREAU Jeanne</b>	<b>MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE</b>
<b>POUGET Christelle</b>	<b>CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE</b>
<b>SIMON Alain</b>	<b>CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE</b>
<b>TROUILLAS Patrick</b>	<b>BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE</b>
<b>VIGNOLES Philippe</b>	<b>BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE</b>

**PROFESSEUR :**

<b>ROUMIEUX Gervais</b>	<b>ANGLAIS</b>
-------------------------	----------------

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>IMBERT Laurent</b>	<b>CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE</b>
-----------------------	--

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

<b>LIMAMI Younes</b>	<b>PHARMACOTECHNIE</b>
----------------------	------------------------

# Remerciements

C'est une tâche particulièrement difficile à réaliser car à vouloir ne pas être trop exhaustive, je risque d'oublier de remercier certaines personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

C'est avant tout aux membres de la fondation Jérôme Lejeune que je m'adresse. Créée en 1995 pour poursuivre les travaux effectués par le Pr Lejeune, la fondation œuvre activement pour la recherche thérapeutique de la trisomie 21, aidée par de nombreux donateurs à travers le monde.

Je salue chaleureusement Madame Lejeune et le Président de la fondation, Jean-Marie Le Méné, pour leur accueil, leur bienveillance et leur gentillesse à mon égard. Mes sentiments très respectueux.

Bien entendu, je remercie tout particulièrement Henri Bléhaut, qui fut mon tuteur tout au long de ces quelques mois de travail. Pour son aimable collaboration, ses connaissances transmises, sa disponibilité accordée, son énergie dépensée, son implication et son aide incontestables apportées à l'écriture et à la rédaction de la thèse, mes profonds remerciements.

Je pense également à Anne-Sophie, Anne-Sixtine, Marie-Laure et Marie-Pierre : pour leur aide, leur soutien et leurs encouragements, mes amitiés sincères.

Je n'oublie pas l'ensemble des membres de la fondation (Lucie, Chantal, Gislaine, Murielle, Jean-Baptiste, Cyril, Isabelle, Pauline, Stéphanie, Ludovine, Thierry... et tous les autres que je n'ai pas cités),

une attention plus particulière pour Olivier grâce à qui cette belle aventure a commencé, et aux bénévoles qui effectuent chaque jour un travail formidable.

A tous un chaleureux merci !

Je remercie les membres du jury :

A Monsieur le Professeur J.L. Beneytout, professeur de biochimie et de biologie moléculaire à la faculté de pharmacie de Limoges, qui a accepté de présider le jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma considération la plus respectueuse.

A Monsieur H. Bléhaut, directeur de la recherche de la fondation Jérôme Lejeune à Paris, qui fut mon directeur de thèse. Ma profonde gratitude.

A Monsieur D. Léger, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Limoges, qui m'a fait l'honneur de lire ce travail et de le juger.

A Monsieur C. Chable, pharmacien en officine, qui fut mon maître de stage, pour le partage de ses connaissances et de son expérience, et sa passion du métier transmise. Ma plus grande reconnaissance.

Enfin,

A tous mes amis qui m'ont épaulée tout au long de mes études de pharmacie, avec qui j'ai passé des moments inoubliables, nous avons construit des amitiés solides et durables, alors à bientôt !

A ma famille, qui m'a toujours soutenue...

...et une mention spéciale pour Emile, mon adorable petit frère, atteint d'une trisomie 21. C'est grâce à lui que le choix du sujet s'est décidé, je lui dédie cette thèse et j'attends avec impatience (mais je n'en doute pas) qu'il puisse la lire.

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	13
1. GÉNÉRALITÉS SUR LA TRISOMIE 21 .....	15
1.1. Historique .....	16
1.1.1. L'histoire : la notion de phénotype .....	16
1.1.2. L'ère moderne : la notion de génotype .....	18
1.2. La trisomie 21 .....	20
1.2.1. L'origine génétique .....	20
1.2.1.1. Rappels sur le chromosome et les maladies chromosomiques.....	20
1.2.1.2. Mécanismes des anomalies génétiques dans le cas de la trisomie 21 .....	21
1.2.1.3. Les différentes formes de trisomie 21 .....	26
1.2.1.4. Prévalence et risques .....	29
1.2.2. Description de la trisomie 21 et des pathologies associées .....	31
1.2.2.1. Le diagnostic clinique.....	32
1.2.2.2. Les complications, le surhandicap : évolution au cours de la vie .....	39
1.2.2.3. La déficience intellectuelle .....	59
1.3. Diagnostic prénatal de la trisomie 21.....	65
1.3.1. Le dépistage prénatal de la trisomie 21 .....	65
1.3.1.1. Introduction .....	65
1.3.1.2. Historique du dépistage prénatal .....	65
1.3.1.3. Différence entre dépistage prénatal et diagnostic prénatal.....	66
1.3.1.4. Objectifs du dépistage prénatal de la trisomie 21 .....	67
1.3.1.5. Combinaison des facteurs de risque et calcul du risque.....	73
1.3.2. Le diagnostic prénatal.....	75
1.3.2.1. Historique du diagnostic prénatal.....	75
1.3.2.2. Définition du diagnostic prénatal.....	75
1.3.2.3. Discussion sur le dépistage et le diagnostic prénatal .....	77
1.3.2.4. Nouveaux outils diagnostiques : le diagnostic prénatal non invasif .....	78
2. LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE .....	82
2.1. Qu'est-ce que la recherche thérapeutique ?.....	84
2.1.1. Organisation de la recherche.....	84
2.1.1.1. La recherche fondamentale .....	84
2.1.1.2. La recherche expérimentale .....	84
2.1.1.3. La recherche appliquée et clinique .....	84
2.1.2. Les principales étapes dans l'élaboration d'un médicament .....	85
2.2. Objectifs de la recherche thérapeutique sur la déficience intellectuelle? .....	89
2.3. Quels sont les outils de la recherche ?.....	91
2.3.1. Les outils pour l'étude du génotype .....	91
2.3.2. Les outils pour l'évaluation du phénotype.....	96
2.3.2.1. Les modèles biologiques .....	96
2.3.2.2. Les outils d'évaluations psychométriques.....	106
2.3.2.3. Les explorations du cerveau : l'imagerie structurale .....	112
2.3.2.4. Les marqueurs biologiques (biomarqueurs) .....	115

3.	TRAITEMENTS DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE DE LA TRISOMIE 21 .....	120
3.1.	Introduction .....	121
3.2.	Optimisation des capacités .....	123
3.2.1.	Introduction sur l'optimisation des capacités .....	123
3.2.2.	L'accompagnement des personnes porteuses de trisomie 21 .....	124
3.2.2.1.	Le suivi médical .....	125
3.2.2.2.	La rééducation .....	131
3.2.2.3.	L'activité physique.....	142
3.2.3.	Prise en charge médicamenteuse .....	145
3.2.3.1.	Utilisation des vitamines et des antioxydants .....	145
3.2.3.2.	Utilisation d'hormones de croissance .....	153
3.2.4.	Conclusion sur l'optimisation des capacités .....	154
3.3.	Accroissement des performances intellectuelles.....	155
3.3.1.	Introduction sur l'accroissement des performances intellectuelles .....	155
3.3.2.	Agir sur le phénotype.....	155
3.3.2.1.	La neurogénèse.....	155
3.3.2.2.	La neurodégénérescence .....	160
3.3.2.3.	Anomalies de la plasticité synaptique et du réseau nerveux .....	164
3.3.3.	Agir sur le génotype.....	180
3.3.3.1.	Les gènes du chromosome 21.....	181
3.3.3.2.	Agir sur l'effet du dosage génique (réduire l'activité des protéines) .....	182
3.3.3.3.	Agir sur les gènes (limiter la production de protéines).....	212
3.3.4.	Bilan des stratégies thérapeutiques actuelles .....	221
3.4.	Conclusion sur le traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21 .....	222
	CONCLUSION .....	223
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	225
	Annexes .....	256

## Listes des abréviations

A $\beta$  :  $\beta$ -amyloïde

AchE : Acétylcholine estérase

ACTB : Arizona Cognitive Test Battery

AD : Age de développement

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

$\beta$ APP : Protéine précurseur  $\beta$ -amyloïde

BFCN : Basal Forebrain Cholinergic Neurons

CaN : Calcineurine phosphatase

CAV : Canal Atrio-Ventriculaire

CFC : Context fear conditioning (contexte de peur conditionnée)

CIV : Communication Inter-Ventriculaires

CIA : Communication Inter-Auriculaires

DI : Développement Intellectuel

DPNNI : Diagnostic prénatal non invasif

DSCR : Down Syndrome Critical Region (région critique du syndrome de Down)

DYRK1A : Dual-specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 1A

ECG : Electro-encéphalogramme

EGCG : Epigallocatechine-3-gallate

FISH : Fluorescence in situ hybridization

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

H<sub>2</sub>S : Sulfure d'hydrogène

HSA21 : Chromosome 21 humain (*Homo sapiens*)

IMG : Interruption Médical de Grossesse

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

KO : Knock-out

LTD : Long Term Potentiation

LTD : Long Term Depression

Mmu : Mus musculus

MMU 10,16 et 17 : Chromosome murin 10,16 et 17

MEG : Magnéto-encéphalographie

IRM : Imagerie par Raisonance Magnétique

MWM : Morris Water Maze (Test de la piscine de Morris)

MTHFR : Méthyl-tétrahydrofolate réductase

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NGF : Nerve Growth Factor

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NOR : Novel Object Recognition (reconnaissance d'un nouvel objet)

QI : Quotient Intellectuel

PCA : Persistance du Canal Artériel

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

PET scan : Tomographie en émission de positon

PLP : Phosphate pyridoxal

PTX : Picrotoxine

PTZ : Phenylène tétrazole

RGO : Reflux gastro-oesophagien

SA : Semaine d'aménorrhée

SAH : S-adénosylhomocystéine

SAM : S-adénosylméthionine

Shh : Sonic hedgehog

SOD1 : Superoxyde dismutase de type 1

Tg : Transgénique

THF : Tétrahydrofolate

TSH : Hormone thyroestimuline

T-Maze (TM) : Labyrinthe en T

VIP : Peptide Intestinal Vasoactif

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children

Y-maze (YM) : Labyrinthe en Y

# **INTRODUCTION**

Le Syndrome de Down, plus connu en France sous le nom de « trisomie 21 », est la maladie causant une déficience intellectuelle, d'origine génétique, la plus fréquente au monde. Elle fut décrite pour la première fois au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle et c'est en 1959, grâce aux travaux menés par le Professeur Jérôme Lejeune, associé à Marthe Gautier et à Raymond Turpin, qu'elle fut caractérisée comme une anomalie chromosomique non héréditaire ayant pour conséquence la présence de trois chromosomes 21 dans les cellules des individus porteurs de la maladie. La forme libre, homogène et complète est la plus communément rencontrée. Elle est définie par un certain nombre de signes cliniques distinctifs, caractéristiques de la trisomie 21, qui sont le plus souvent associés à des pathologies diverses de l'organisme (le chromosome 21 supplémentaire étant présent dans chacune des cellules de la personne porteuse de l'anomalie). La fréquence et l'intensité de ces atteintes sont variables en fonction des individus mais leur intérêt médical est primordial dans chacun des cas. Parmi les signes communs à tous les patients, nous porterons notre attention sur une caractéristique particulière : la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

Le Professeur Lejeune, suivi par de nombreux chercheurs, a consacré beaucoup d'efforts pour tenter de comprendre les perturbations du fonctionnement biochimique des cellules que provoque ce chromosome 21 surnuméraire. La cartographie moléculaire et le séquençage ont permis d'identifier le contenu génétique de ce chromosome. Ensuite, les analyses quantitatives ont montré que la trisomie avait pour conséquence une surexpression d'une grande partie des gènes présents en trois copies et la dérégulation de plusieurs voies métaboliques impliquant ces gènes : c'est l'effet du dosage génique.

Toutes ces données, associées à la description physiologique de modèles biologiques, en particulier animaux (murins), surexprimant des gènes orthologues, ont permis de construire plusieurs hypothèses sur les causes des altérations cognitives observées.

Même si la prise en charge actuelle au quotidien a fait d'énormes progrès dans le but d'optimiser les capacités intellectuelles des patients, et que l'espérance de vie a nettement augmenté grâce notamment au suivi médical, elle n'est pas suffisante pour leur procurer une autonomie et un mode de vie « normal ». Aujourd'hui, trouver des traitements pour les personnes atteintes de la trisomie 21, et en particulier pour améliorer leurs fonctions intellectuelles, est une priorité sur laquelle les chercheurs s'accordent. Si de nombreux traitements existent pour soigner les complications et les sur-handicaps, aucun traitement spécifique de la maladie n'a été découvert. Cependant, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont émises, elles ciblent deux domaines distincts : des gènes particuliers et des voies métaboliques spécifiques. Quelles sont les solutions et par quels moyens peut-on trouver un traitement ? Comment y parvenir ?

Et nous poserons alors la question : quand pourrons-nous guérir de la déficience intellectuelle ?

# **1. GÉNÉRALITÉS SUR LA TRISOMIE 21**

## 1.1. Historique

Dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, les caractéristiques des personnes porteuses de trisomie 21 ont été décrites et classées afin de décrire un « syndrome ». C'est au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, suite à la découverte du matériel génétique et des chromosomes, que l'étiologie a pu être clairement identifiée.

Nous retiendrons donc deux dates importantes dans l'histoire de la trisomie 21 : 1866, associée à une description clinique précise par Down avec l'hypothèse sur l'origine de l'anomalie et 1959, associée à la découverte de l'origine génétique par le Professeur Jérôme Lejeune.

La description clinique (c'est à-dire le phénotype) puis l'explication génétique (c'est-à-dire le génotype) résultent de multiples étapes que nous allons détailler dans ce chapitre.

### 1.1.1. L'histoire : la notion de phénotype

-**1838** : Jean Etienne Dominique **Esquirol** établit une ébauche de description physique.

Médecin aliéniste français (1772-1840), réformateur de la psychiatrie hospitalière française, il s'intéresse à la différence entre retard mental et folie. Il publie un traité sur les maladies mentales « *Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal* » où il décrit des particularités physiques de certains individus (personnes atteintes de trisomie 21) [1].

-**1846** : Edouard **Séguin** décrit le visage très caractéristique des individus trisomiques.

Psychiatre américain d'origine française, pionnier en matière d'éducation d'enfants attardés mentaux, Séguin (1812-1880) ouvre en 1839 en France une école destinée aux enfants attardés mentaux. Il y applique une méthode de traitement fondée sur l'hypothèse révolutionnaire que les « idiots » n'étaient atteints ni de maladie, ni d'anomalies cérébrales mais qu'ils avaient seulement été frappés d'un arrêt du développement mental, avant, pendant ou après la naissance. Il faut noter que le mot « idiot » était un terme technique désignant les déficiences intellectuelles profondes, le terme « imbécile » étant réservé aux déficiences intellectuelles légères ; « crétins » désignait les patients atteints de crétinisme, donc d'hypothyroïdie congénitale avec « idiotie » [2].

En **1866**, il désigne la trisomie 21 sous le terme d'« **idiotie furfuracée** », et établit une description clinique fine et complète dans « *Idiocy and its treatment by the physiological method* », expliquant même l'origine de l'épicanthus, particularité ayant été assimilée à tort à l'hypothèse d'une origine asiatique mongoloïde des personnes trisomiques [3].

-1866 : Langdon **Down**, apparition du terme de « syndrome de Down », et amalgame menant au « mongolisme » ;

Le britannique John Langdon Haydon Down (1828-1896) fut médecin et directeur de l'Earlswood Asylum for Idiots (asile pour enfants).

Il insiste particulièrement sur l'éducation des personnes déficientes, et est convaincu que celle-ci permettrait de les faire progresser ; il fonde donc la première école spécialisée à Londres. En plus de donner une description exhaustive du syndrome, il propose une théorie explicative quant à son origine. Down voit dans le mongolisme une preuve de l'unité de l'espèce humaine en s'appuyant sur une conception « régressive » du phénotype trisomique, directement inspirée de la théorie évolutionniste que Darwin venait de publier en 1859 [4].

Il publie en 1866 un article intitulé « **Observation sur une classification ethnique des idiots** » dans lequel il classe les sujets selon des caractéristiques physiques et ethniques et donne une description clinique détaillée de la maladie qu'il appelle alors « idiotie mongoloïde » [5] :

« Un très grand nombre d'idiots congénitaux sont typiquement mongols (...) Les cheveux ne sont pas noirs, comme chez les vrais Mongols, mais de couleur brune, raides et étriqués. La face est plate et large, et dénudée de proéminence. Les joues sont rondes et élargies latéralement. Les yeux sont placés en oblique, et les canthi internes sont anormalement distants l'un de l'autre. La fissure palpébrale est très étroite. Le front est plissé transversalement (...) les lèvres sont larges et épaisses avec des fissures transversales. La langue est longue, épaisse et râpeuse. Le nez est petit. La peau a une teinte légèrement jaunâtre, déficiente en élasticité, donnant l'apparence d'être trop large pour le corps (...) il ne peut y avoir aucun doute que ces caractéristiques ethniques sont le résultat d'une dégénérescence (...). Le type mongolien d'idiotie représente plus de 10% des cas qui se sont présentés à moi. Ce sont toujours des idiots congénitaux et jamais la conséquence d'accidents après la vie intra-utérine (...). Ils ont une capacité considérable d'imitation (...) ils sont comiques (...) Ils sont habituellement capables de parler ; le langage est simplet et indistinct mais peut être amélioré grandement par une méthode bien dirigée de gymnastique de la langue. La faculté de coordination est anormale mais pas si défectueuse qu'elle ne puisse être grandement renforcée ».

Down accorda une grande importance à l'éducation des personnes handicapées et fut convaincu que cette éducation permettrait de les faire progresser.

A cette époque, une succession d'hypothèses étiologiques ont suivi, mettent en cause un dysfonctionnement des glandes endocriniennes, une tuberculose, ou bien encore une

syphilis parentale. Ceci jusqu'à ce que Shuttleworth en 1909 (puis Penrose en 1933) évoque pour la première fois l'âge maternel comme facteur favorisant [6].

### 1.1.2. L'ère moderne : la notion de génotype

De l'émergence de l'hérédité, à la découverte de la cytogénétique jusqu'à la mise en évidence de la trisomie chromosomique :

-1842-1888 : Identification des chromosomes ;

De la première observation des « chromosomes » chez les plantes en 1842 par Karl Wilhelm von Nägeli (1817-1891), en passant par la description de la mitose en 1882 par Walther Flemming (1843-1905), ce terme est proposé en 1888 par le biologiste allemand Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921).

-1865 : Johann Gregor Mendel (1822-1884) décrit les principes de l'hérédité.

-1956 : Joe Han Tijo (1918-2001) et Albert Levan (1905-1998) parviennent à établir que le nombre de chromosomes dans l'espèce humaine est de 46.

-1958 : Découverte de l'anomalie caryotypique par l'équipe française Lejeune-Gautier-Turpin : apparition du terme « trisomie 21 » ;

Les médecins français Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin publient en **1959** un article publié dans les *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* dans lequel ils décrivent que la maladie est causée par la **présence d'un chromosome supplémentaire** [7]. On apprend alors l'existence de trois chromosomes 21 au lieu de deux. C'est la première anomalie génétique décrite chez l'homme et c'est la première maladie pour laquelle est mise en évidence la relation entre le génotype et le phénotype.

Cependant, s'il faut dater la découverte de fin 1958 début 1959, cette date est en fait l'aboutissement d'une réflexion menée depuis de nombreuses années par Raymond Turpin [8]. Les réflexions sur les maladies de l'enfant sont à ce moment là dominées par les causes infectieuses ; Raymond Turpin est l'un des premiers à considérer qu'il faut résolument aborder le rôle de l'hérédité. Dans cet état d'esprit, dès 1929, il décide de réunir des arguments s'efforçant d'établir l'origine du mongolisme dont la cause était alors totalement méconnue. En 1934, il publie une étude portant sur le relevé de plus de cent familles comportant un mongolien. L'hypothèse d'un mongolisme secondaire à une anomalie chromosomique paraît possible.

Remarque : Il est original de constater que la première maladie génétique formellement identifiée ne soit pas héréditaire, car jusqu'alors, génétique et hérédité étaient intimement liés.

En 1953, il accueille dans son service Jérôme Lejeune, alors chargé de recherche au CNRS. Il lui proposa de compléter avec lui l'étude dermatoglyphique des paumes des mongoliens.

En Août 1956, le premier congrès international de génétique humaine se tient à Copenhague, une brève communication présentant les caryotypes obtenus sur tissu humain adulte retient son attention.

Avec les modestes moyens dont ils disposent, ils ont désormais comme objectif premier la mise au point de la technique du caryotype chez l'homme.

En Juillet 1958, l'équipe met en évidence la présence d'un chromosome surnuméraire qui s'apparente aux plus petits des autosomes : un acrocentrique, avec petit bras et satellite. Une note présentée par l'Académie des Sciences à Paris le 26 Janvier 1959 permet de faire savoir la découverte à la communauté scientifique [7]. Il fallait ensuite approfondir et étendre les premiers résultats, ce qu'ils firent par la note de Juillet 1959 à l'Académie des Sciences [9].

Lorsqu'en Avril 1960, la commission internationale de Denver propose de classer le caryotype humain d'après la taille et la morphologie des chromosomes, le numéro 21 sera attribué aux chromosomes de la trisomie mongolienne.

Elle est renommée par Lejeune, « trisomie 21 », « tri » voulant dire trois et « some » voulant dire chromosome, c'est-à-dire « trois chromosomes 21 ».

En 1965, à la demande de la délégation de la République Populaire de Mongolie auprès de l'ONU, le terme de mongolisme est abandonné sur décision de l'Organisation Mondiale de la Santé et remplacé par « syndrome de Down » dans les pays anglo-saxons ou « trisomie 21 ».

-1966 : premier caryotype sur culture cellulaire amniotique.

Il faudra attendre plus de 40 ans, pour qu'en 2000, on parvienne à séquencer la totalité du génome du chromosome 21 [10].

Le chromosome 21, contrairement aux autres, est pourvu d'une faible quantité de matériel génétique. Il porte environ 230 gènes dont moins de la moitié sont actifs chez l'adulte [11]. Ceci explique en partie pourquoi cette maladie génétique permet la survie du fœtus in utero et est compatible avec la vie. Par ailleurs, des études ont montré que tous les gènes n'ont pas de responsabilité dans la déficience intellectuelle. Ensuite, l'activité de nombreux gènes est normale quantitativement même s'ils sont présents en trois exemplaires. Enfin, le nombre de gènes fortement impliqués dans la déficience intellectuelle est certainement faible [11] [12].

## 1.2. La trisomie 21

### 1.2.1. L'origine génétique

#### 1.2.1.1. *Rappels sur le chromosome et les maladies chromosomiques*

On désigne sous le terme de « chromosome », la forme que prend le matériel génétique (ADN : acide désoxyribonucléique) présent dans les cellules. Ainsi, chaque cellule du corps humain contient 23 paires de chromosomes (46 chromosomes au total), à l'exception des cellules germinales (ou cellules sexuelles type ovocytes et spermatozoïdes), qui contiennent un seul exemplaire de chaque paire, soit 23 chromosomes. Les chromosomes sont le support de l'information génétique qui définit en grande partie l'être humain. Chaque chromosome porte, selon sa taille, un certain nombre d'informations majeures pour le développement et l'identité, qui sont enregistrées sous forme de **gènes**. Par exemple, le chromosome 21 contient environ 230 gènes sur les quelques 30000 gènes au total dans le génome humain [13].

Le caryotype désigne la carte chromosomique des individus. Les chromosomes sont numérotés de 1 à 22 pour les autosomes (chromosomes non sexuels), et sont classés par ordre de taille décroissante. La 23<sup>ème</sup> paire détermine le sexe : deux chromosomes X chez la fille (ou XX) et un chromosome X et un Y chez le garçon (ou XY), on les appelle chromosomes sexuels ou gonosomes. Le caryotype peut être réalisé à partir d'un tissu vivant, comme les cellules du liquide amniotique ou le placenta, avant la naissance de l'enfant, le sang ou une biopsie de peau après la naissance de ce dernier. Les cellules recueillies sont mises en culture et l'analyse du nombre et de la structure des chromosomes, par un cytogénéticien, aboutira à la réalisation du caryotype de la personne. A ce niveau, il sera alors possible de visualiser des anomalies et de les classer. On parlera alors de **maladie chromosomique** lorsqu'une **anomalie de nombre ou de structure** touche un ou plusieurs chromosomes et entraîne des conséquences délétères pour la santé.

Avant de présenter ces anomalies, il est important de définir la ploïdie. « Euploïde » signifie que le nombre de chromosomes est  $2N$  ( $N$  étant le nombre de chromosomes dans un gamète haploïde normal). « **Aneuploïdie** » signifie que le nombre de chromosomes n'est pas euploïde, il résulte de la présence d'une copie supplémentaire d'un chromosome isolé (ou d'un fragment de chromosome) c'est-à-dire une trisomie (exemple la trisomie 21) ; ou bien de l'absence d'un chromosome (ou de l'absence d'un fragment de chromosome) avec présence alors d'un chromosome unique, on parle dans ce cas de monosomie (exemple syndrome de Turner qui est la seule monosomie complète viable). (Rappel : dans une cellule somatique normale, le nombre des chromosomes est diploïde ou  $2N$ ).

Remarque : Pour la plupart, ces aneuploïdies ne sont pas compatibles avec la vie (sauf les trisomies 13, 18 et 21, les aneuploïdies des chromosomes sexuels et certaines aneuploïdies partielles intéressant un segment de chromosome). Les aneuploïdies rendent compte d'au moins la moitié des fausses-couches spontanées survenant entre la 6<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse dont 10% d'entre elles sont porteuses de trisomie 21. Ce qui signifie que la plus grande partie des fœtus porteurs d'une trisomie 21 (2/3 environ) sont éliminés sous forme de fausses-couches. On ignore encore les processus biologiques et/ou les facteurs environnementaux qui peuvent contrôler cette sélection naturelle [14].

-L'aneuploïdie (c'est-à-dire l'anomalie de nombre) est le résultat d'une **non-disjonction** (ou non-ségrégation c'est-à-dire un défaut de la séparation normale des chromosomes pendant la division cellulaire). Elle peut survenir soit pendant la **méiose** (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> division méiotique) ou soit au cours de la **mitose** [15].

Les causes de ces non-disjonctions des chromosomes 21 sont à ce jour mal connues, mais l'âge maternel est un facteur majeur clairement mis en évidence (voir ci-dessous dans l'exposé).

-Les anomalies de structure des chromosomes peuvent être de différents types :

Il peut s'agir de **délétions** (une partie du chromosome est manquant), de **duplications** (une partie du chromosome est en double), ou encore d'**inversions** (péricentriques ou paracentriques). Enfin, il peut s'agir d'une insertion de matériel d'un chromosome dans un autre suite à une « cassure », on parlera alors de **translocation** (réciproque ou robertsonienne). Dans ce dernier cas, s'il n'y a pas de perte de matériel chromosomique ou si aucun gène n'est altéré par la cassure et la réparation, la translocation est dite « équilibrée » et l'individu sera génétiquement normal et de ce fait cliniquement normal. Cependant, le risque que ces individus mettent au monde des descendants porteurs d'un déséquilibre chromosomique est accru.

→La grande majorité des trisomies 21 provient d'une aneuploïdie (95% des trisomies 21 au total), et seulement une petite portion correspond à une anomalie de structure des chromosomes (4,8% des cas de trisomie 21 au total).

### **1.2.1.2. Mécanismes des anomalies génétiques dans le cas de la trisomie 21**

Les cellules germinales (cellules de la reproduction), également appelées **gamètes**, contiennent au début de leur maturation 23 paires de chromosomes. Elles se divisent ensuite en deux cellules filles, contenant chacune un exemplaire de chaque chromosome, soit 23 chromosomes : il s'agit de la **première division de la méiose** (division cellulaire, ou

mitose, mais qui est ici propre aux cellules germinales). Cette division sera suivie par une **deuxième division méiotique**, juste avant la fécondation. Ainsi, lors de la fécondation, chaque individu reçoit 23 chromosomes (N) apportés par le spermatozoïde paternel et 23 chromosomes (N) apportés par l'ovocyte maternel.

Remarque : la ségrégation bipolaire des chromosomes homologues au cours des divisions méiotiques nécessite la formation de chiasmas (croisements) entre eux, où se produit une recombinaison réciproque entre les brins d'ADN. Les chiasmas sont les sites d'attachement tout au long des 4 chromatides d'une paire de chromosomes homologues où surviennent pendant la méiose les événements de crossing-over ou recombinaison méiotique des chromatides [16]. Une des fonctions essentielles des chiasmas est, outre d'assurer la cohésion des centromères et des chromatides sœurs, de stabiliser et d'orienter les bivalents (chromosomes dupliqués et appariés) sur la plaque équatoriale au cours de la première et de la deuxième division méiotique.

(Il a été identifié des gènes codant pour les protéines impliquées dans cette recombinaison et dont l'invalidation entraîne une infertilité par anomalie de la méiose [17]. Des études ont montré qu'une diminution de la recombinaison méiotique pouvait être la cause de la non-disjonction des chromosomes 21 [18].)

Dans la grande majorité des cas (environ 97% des cas d'aneuploïdies), la trisomie 21 résulte de la mal-ségrégation d'un des deux chromosomes 21 au cours de la méiose (méioses I ou II qui forment les gamètes). Dans une plus faible proportion (environ 3% des cas d'aneuploïdies), ce défaut de séparation des chromosomes 21 a lieu après la fécondation lors des premières divisions du zygote nouvellement formé (non-disjonction mitotique postzygotique) [19].

- Cas où l'anomalie chromosomique provient d'une non-disjonction d'un des deux chromosomes de la paire 21 au cours de la méiose I ou II :

Elle a pour conséquence la formation de différents types de gamètes (voir figure 1) :

-si non-disjonction en méiose I : 50% de gamètes portant deux chromosomes 21 (responsables d'une trisomie 21 après fécondation) et 50% de gamètes dépourvus de chromosome 21 (responsables d'une monosomie 21 après fécondation).

-si non-disjonction en méiose II : 50% de gamètes portant deux chromosomes 21 (responsables d'une trisomie 21 après fécondation), 25% de gamètes dépourvus de chromosomes 21 (responsables d'une monosomie 21 après fécondation) et 25 % de

gamètes portant un seul chromosome 21 (entraînant la formation d'un zygote normal après fécondation).

Ainsi, si le gamète portant deux chromosomes 21 participe à la fécondation, alors le zygote de type trisomique 21 est produit. Ce processus peut se produire aussi bien chez la mère (environ 90% des cas) que chez le père (environ 10%) [19].

Remarque : le gamète dépourvu de chromosome 21 peut lui aussi participer à une fécondation, mais le zygote monosomique ne sera pas viable au-delà des tous premiers jours de la grossesse.

Le schéma ci-dessous décrit les différents mécanismes d'une non-disjonction en méiose I d'une part, et en méiose II d'autre part :

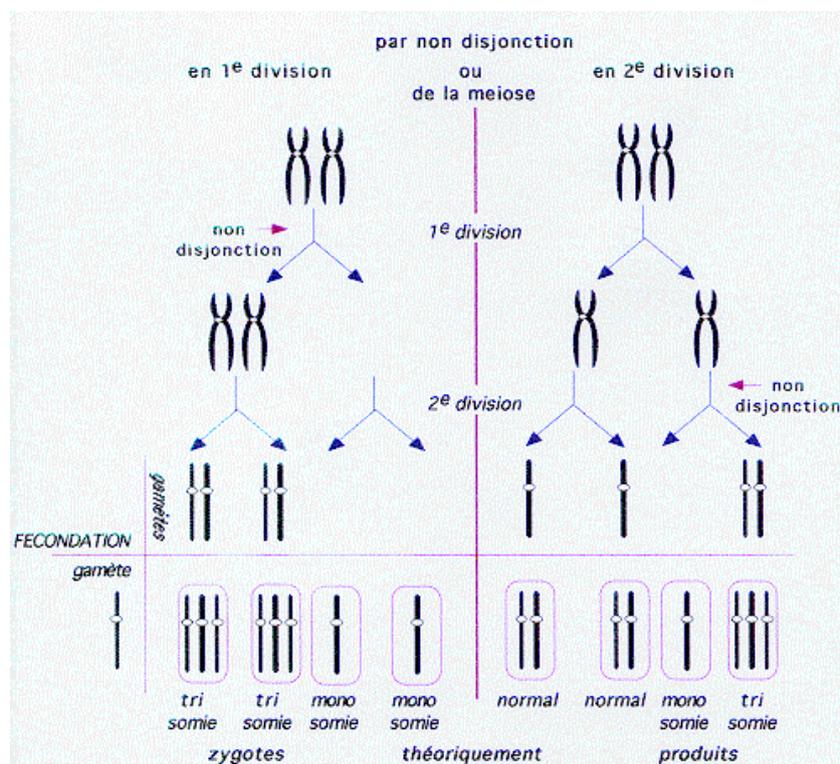


Figure 1 : Mécanismes de non-disjonction en méiose I ou II

Sources (<http://img7.imageshack.us/img7/9864/meiose.jpg>)

De plus, il a été montré que la fréquence du mécanisme de non-disjonction variait en fonction du contexte gamétique [20] : dans l'ovocyte, une erreur dans la première division méiotique (I) est 3 fois plus fréquente qu'une erreur dans la deuxième division méiotique (II) (soit 67% en méiose I contre 22% en méiose II) [21], tandis qu'elles sont de fréquence égale dans les spermatocytes [22]. Nous expliquerons les possibles causes un peu plus loin.

- Cas où l'anomalie se produit après la fécondation (c'est-à-dire après la formation de l'œuf), au cours des mitoses ; 2 possibilités :

-si la non-disjonction à lieu très tôt (au cours des deux premières divisions) : le zygote sera trisomique 21 « complet ».

-si la non-disjonction a lieu plus tard : le zygote sera trisomique 21 « mosaïque », c'est-à-dire qu'une sous population seulement de ses cellules porteront les 3 chromosomes 21 (avec proportionnellement autant de cellules monosomiques).

Cette anomalie post fécondation est retrouvée dans environ 3% des cas de trisomie 21.

Le schéma ci-dessous décrit les différents mécanismes qui peuvent être rencontrés au cours des mitoses post-fécondation (a, b, c, d) :

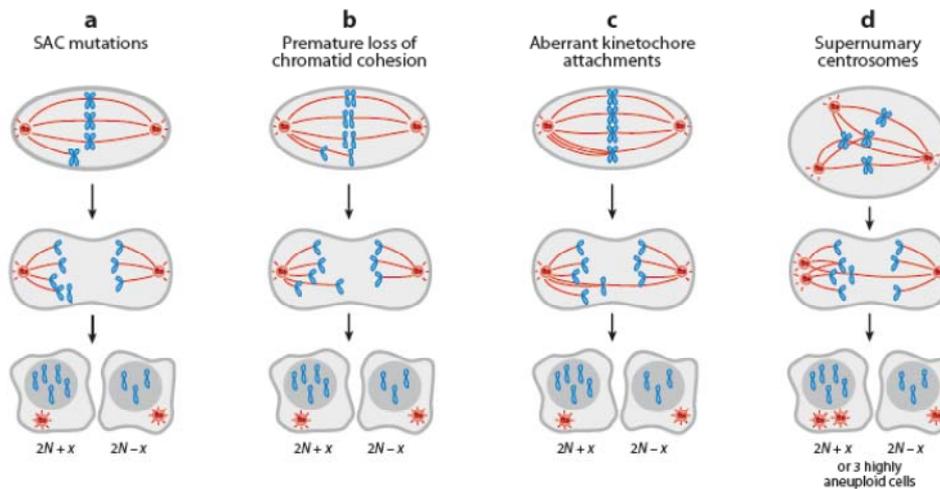


Figure 2 : Erreurs de division cellulaire au cours de la mitose

Sources (J.J. Siegel et al Reviews in Advance 2012)

-Le premier cas (a) apparaît consécutivement à une mutation dans la voie de signalisation du SAC (Spindle-Assembly Checkpoint) qui est le système enzymatique responsable de l'appariement et de la séparation des chromatides le long du fuseau mitotique. Durant la ségrégation, une des chromatides n'est pas reliée au fuseau et va migrer aléatoirement, rendant possible une migration d'un chromosome complet ( $2N$ ) dans la même cellule fille, qui donnera une quantité  $4N$  au moment de la phase de réplication de l'ADN du cycle cellulaire.

-Dans le second cas (b), le centromère n'est pas efficace et les chromatides sœurs vont se séparer trop tôt. En résulteront deux attachements aux microtubules adjacents provenant d'un même centrosome.

-Le cas (c) concerne toujours un problème d'attachement, mais cette fois-ci, une des chromatides est attachée aux microtubules des deux centrosomes; il y a ici 50% de probabilités qu'elle soit attirée vers un pôle ou l'autre de la cellule.

-Enfin, la dernière possibilité (d) se traduit par la présence excessive de centrosomes, ce qui entraîne un attachement anarchique des microtubules aux kinétochores et une migration chromatidienne totalement randomisée.

#### Les causes probables de la non-ségrégation :

Les résultats de certaines études montrent que la majorité des événements de mal-ségrégation surviennent préférentiellement chez les mères (environ 90% des cas) et que **l'âge maternel** est un facteur important dans la survenue des anomalies [23]. L'augmentation de la fréquence de la trisomie 21 à la naissance en fonction de l'âge maternel augmente avec l'âge. Cette relation a été décrite par Penrose il y a plus de 60 ans, avant même que la base génétique chromosomique du syndrome de Down ne soit élucidée [6]. Ajoutons que cet événement lié à l'âge n'est pas retrouvé lorsque le père est à l'origine de la trisomie 21 ou lorsque la trisomie est d'origine mitotique [23].

→Ainsi la probabilité de non-disjonction des chromosomes 21 homologues augmenterait avec l'âge de la mère mais, en dépit de toutes les avancées, le mécanisme expliquant l'effet de l'âge maternel reste largement inconnu. Certains chercheurs suspectent par exemple le vieillissement des protéines impliquées dans le processus de la méiose (contrôlant l'appariement des chromosomes homologues, la cohésion et la structure des chiasmats, la fixation des centromères au fuseau méiotique, la dynamique du fuseau méiotique) [24]. De plus, des études indiquent une forte prédominance des erreurs au moment de la première division méiotique maternelle (3 fois plus fréquente) [20]. Ces données sembleraient concorder avec les connaissances de la physiologie ovarienne qui montrent que, chez la femme, la première division méiotique débute au cours de la vie fœtale et se termine plusieurs décennies plus tard, au cours de l'ovulation (à partir de la puberté) ; alors que la deuxième division méiotique est initiée et achevée en seulement 3-4 jours, au moment de la fécondation. Toutefois, des études récentes ont montrées que, chez la femme, les deux divisions méiotiques peuvent être influencées par l'âge maternel [25]. Donc l'arrêt de la méiose au cours de la vie fœtale et sa propre reprise après plusieurs années peuvent compromettre la capacité de l'ovocyte à effectuer convenablement les deux étapes de la méiose. (Mais cependant, cette théorie n'est pas retrouvée dans le cas de la trisomie 13, où l'âge maternel n'a pas de lien avec la survenue de l'aneuploïdie...).

Enfin, environ 4,8% des cas de trisomie 21 ne sont pas dus à une simple non-disjonction chromosomique mais à une anomalie de la structure des chromosomes faisant suite à une cassure. Dans ce cas, le risque pour le parent porteur que ses prochains enfants soient également atteints est très élevé [14].

### 1.2.1.3. Les différentes formes de trisomie 21

La trisomie 21 se décline globalement selon seulement 3 formes (plus une très minoritaire) [14] [26] :

-La trisomie 21 **libre, complète et homogène** :

Elle représente environ **92%** des cas de trisomie 21 (c'est le cas le plus fréquent).

Dans cette forme, le caryotype s'écrit « 47,XX,+21 » s'il s'agit d'une fille et « 47,XY,+21 » s'il s'agit d'un garçon.

Libre (s'oppose à translocation), signifie que les trois chromosomes 21 sont séparés les uns des autres, aucun n'est fusionné. Complète (s'oppose à partielle), signifie que la trisomie concerne la totalité du chromosome 21. Et homogène (s'opposant à mosaïque) montre que la trisomie 21 est observée dans toutes les cellules de l'organisme du sujet porteur de la maladie.

Ci-dessous, un exemple de caryotype d'un garçon porteur de trisomie 21 :

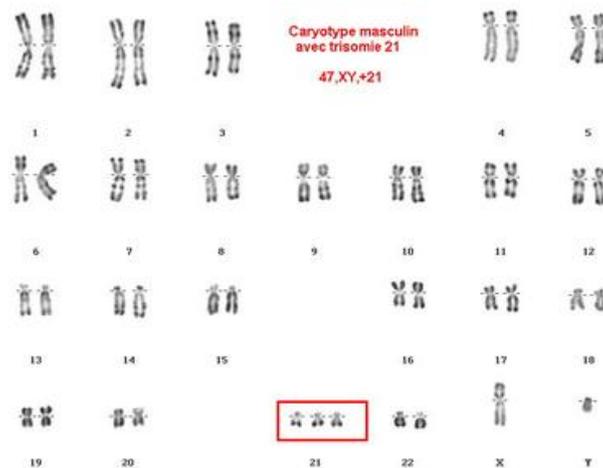


Figure 3 : Caryotype d'une trisomie libre, complète et homogène  
Sources ([http://24.img.v4.skyrock.net/6212/9906212/pics/206183448\\_small.jpg](http://24.img.v4.skyrock.net/6212/9906212/pics/206183448_small.jpg))

Ci-dessous, une figure de la caractérisation génétique d'un nouveau-né féminin porteur d'un chromosome surnuméraire 21 par la technique de FISH (à gauche) et son caryotype (à droite) [27] :

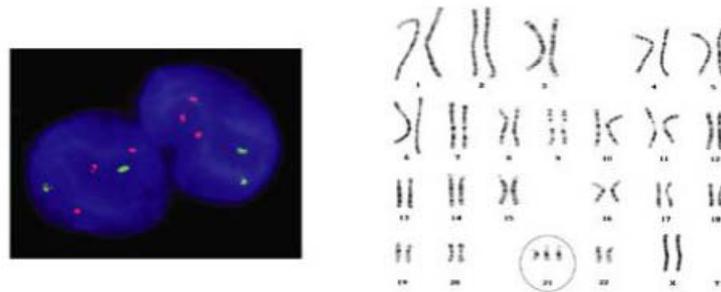


Figure 4 : Caractérisation d'une aneuploïdie par la technique de FISH et son caryotype

Sources (Antonarakis et al, Chromosome 21 and Down syndrome : from genomics to pathophysiology, Nat. Rev. Genet, 2004)

**-La trisomie 21 par translocation :**

Elle représente environ **4,8 %** des trisomies 21, elle est assez rare.

Le caryotype montre deux chromosomes 21 libres, le troisième est fusionné, on dit qu'il est transloqué sur un autre chromosome. Le troisième chromosome 21 est difficile à mettre en évidence sur le caryotype. Dans cette forme de trisomie 21, toutes les cellules sont atteintes. Elle peut être asymptomatique à condition qu'elle soit équilibrée.

C'est la mère, plus souvent que le père, qui porte la translocation (qui se produit au moment de la méiose du gamète maternel). Le risque pour les parents d'avoir une nouvelle grossesse trisomique est de l'ordre de 1%, dans la mesure où leur caryotype est normal.

Ci-dessous un exemple de caryotype d'une fille porteuse d'une trisomie 21 par translocation (14 ; 21) :

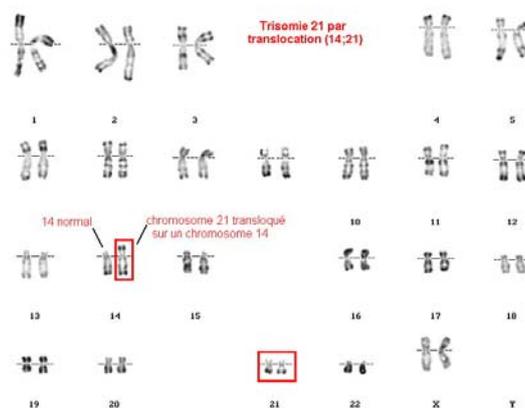


Figure 5 : Caryotype d'une trisomie 21 par translocation

Source (d'après <http://fait21.free.fr/images/medic/imag4tri21t.jpg>)

-La trisomie en **mosaïque** (ou hétérogène) :

Elle représente environ **3%** des trisomies 21, elle est rare également.

L'enfant possède alors deux types de cellules, les unes normales à 46 chromosomes (46,XX ou XY), les autres trisomiques 21 (cellules à 47 chromosomes dont 3 chromosomes 21, 47,XX,+21 ou 47,XY,+21).

La proportion des deux catégories de cellules dépend de la date de survenue de l'accident qui est toujours mitotique (après la fécondation). Le nombre de cellules trisomiques 21 varie considérablement d'un sujet à l'autre et, chez un même individu, d'un organe ou d'un tissu à l'autre.

En conséquence, l'expression clinique du syndrome est variable et imprévisible en raison de la répartition aléatoire des cellules trisomiques 21 et des cellules normales au niveau des tissus du malade. En général, les patients n'ont pas le même morphotype que les personnes trisomiques 21 homogènes, mais la déficience intellectuelle reste classique, de même que l'hypotonie musculaire.

-Enfin, il existe des cas de **trisomies partielles** (s'opposant à complètes) :

Cette situation est **très rare** (moins de 1 pour 1000 cas parmi l'ensemble des trisomies 21).

Une partie seulement du chromosome 21 est en triple exemplaire. Elle résulte le plus souvent d'une translocation réciproque équilibrée d'un fragment du chromosome 21 chez l'un des parents.

Dans ce cas de trisomie partielle, le phénotype classique de la trisomie 21 n'existe que si le segment distal du chromosome 21 (partie proche du centrosome) est en triple exemplaire. Si seule la portion proximale du chromosome 21 (extrémité) est concernée, le phénotype sera alors pratiquement normal et le déficit intellectuel modéré.

Ci-après, le tableau résume les principales caractéristiques des 3 formes de trisomie 21 les plus rencontrées :

Tableau 1 : Les trois principales formes de trisomie 21

	Trisomie 21 libre	Trisomie 21 en mosaïque	Trisomie 21 par translocation
Fréquence	92 % des cas	3 % des cas (rare)	4.8 % des cas (rare)
Mécanisme	Non-disjonction méiotique (survenant le plus souvent au cours de la première division) ou mitotique (très tôt). (origine maternelle dans 90 % des cas)	Accident mitotique survenant après la fécondation (après les 2 premières divisions).	Résultant d'un déséquilibre d'une translocation parentale équilibrée ou translocation de novo (le caryotype des parents est alors normal).
Caryotype	47,XX,+ 21 ou 47,XY,+ 21  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les 3 chromosomes 21 sont indépendants (=forme libre) <ul style="list-style-type: none"> <li>• La trisomie concerne la totalité du chromosome 21 (=forme complète)</li> <li>• La trisomie 21 a été observée dans toutes les cellules examinées (=homogène)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe des cellules à 47 chromosomes (dont 3 chromosomes 21) qui coexistent avec des cellules à 46 chromosomes (dont 2 chromosomes 21).</li> <li>• La proportion des deux catégories de cellules dépend de la date de l'accident dans l'organisme.</li> <li>• Elle varie considérablement d'un sujet à l'autre et, chez le même individu, d'un tissu à l'autre.</li> <li>• La symptomatologie est très variable, allant de l'absence de troubles à un tableau de trisomie complète</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Translocation robertsonienne : le caryotype montre 2 chromosomes 21 libres, le troisième étant accolé à un autre chromosome (transloqué).</li> <li>• La translocation la plus fréquente (60 %) est la translocation 14,21 : 46,XX,der(14;21),+21 ou 46,XY,der(14;21),+21</li> </ul>
Facteurs de risque	Liés à l'âge maternel	Inconnu	Le risque de récurrence dépend du sexe du parent porteur / des chromosomes impliqués dans la translocation

#### 1.2.1.4. Prévalence et risques

La prévalence de la trisomie 21 est équivalente dans tous les pays et dans toutes les ethnies où elle a été étudiée. Elle est estimée à 1,3 pour 1000 naissances en France, soit près de **700 nouveaux nés par an** [28], en l'absence d'IMG.

Le sex-ratio est de l'ordre de 0,6 : les garçons sont plus fréquemment concernés que les filles (59 % sont des hommes, 41 % sont des femmes) [29] [30]. En France, environ 50 000 personnes sont atteintes de trisomie 21.

La survenue de trisomie 21 libre dans une famille ne résulte pas d'une prédisposition génétique. Le seul facteur de risque majeur clairement mis en valeur à ce jour est l'**âge maternel** [14] [28] :

- vers 20 ans il est de 1 naissance pour 2000,
- il passe à 1 naissance sur 900 à partir de 30 ans,
- puis 1/380 à 35 ans,
- puis 1/200 à 38 ans,
- puis, 1/100 à 40ans,
- 1/30 à 45 ans et plus.

(Ces chiffres proviennent du site internet [www.fait21.org](http://www.fait21.org) >rubrique s'informer>la trisomie 21, consulté le 15 mai 2013).

Cependant, l'analyse des chiffres actuels de prévalence à la naissance ne permet pas d'écartier l'existence éventuelle d'autres facteurs de risque que l'âge maternel. En effet, divers travaux ont évoqué le rôle de l'exposition diffuse aux rayons X (du fait de la profession ou suite à l'accident de Tchernobyl par exemple), des troubles de la fonction thyroïdienne, des infections à mycoplasmes, de la prise de contraceptifs, de l'irrégularité des cycles ou encore de l'effet du tabac [14], [31]. De plus, des chercheurs ont proposé qu'une carence en folates chez la femme serait associée à des anomalies de recombinaison et de ségrégation des chromosomes [32]. Mais aucune étude épidémiologique n'a été entreprise à ce jour en France pour préciser les implications éventuelles de ces facteurs de risque [31].

→Le rôle du conseil génétique permettra aux parents de connaître le risque théorique de trisomie 21 pour la grossesse suivante. Dans la plupart des cas, le risque est faible, voisin de 1% (ce qui équivaut au risque moyen d'une femme de 40 ans). Le seul cas où le risque est majeur est celui de la translocation familiale (un des parents est porteur d'une translocation réciproque équilibrée). Le risque est alors de 5 à 20% selon le sexe du parent qui porte le chromosome transloqué.

## 1.2.2. Description de la trisomie 21 et des pathologies associées

Toutes les trisomies 21 s'expriment-elles de la même façon ?

-La forme la plus fréquente et la plus connue de la trisomie 21 est la forme libre, complète et homogène (environ 92% des cas de trisomie 21). Les malades ont des **traits morphologiques communs** qui permettent de reconnaître qu'ils ont une trisomie 21. Ils sont cependant très différents les uns des autres. En effet, le chromosome 21 représente qu'une faible proportion des gènes de l'organisme, le patient, par ses autres chromosomes, exprime toutes les caractéristiques de sa famille et celles qui font de lui un être unique. La qualité de l'environnement, qu'il soit affectif, éducatif, social ou culturel est déterminante, comme toute autre personne. Il est donc important de rappeler à ce niveau qu'il n'y a pas de « degrés » dans la trisomie 21 [14].

-Chez la personne porteuse d'une trisomie 21 en mosaïque (3% des cas environ), la situation est plus complexe car la proportion de cellules anormales est ici **variable d'un patient à un autre** et chez une même personne, d'un organe à un autre. Les conséquences médicales de cette constitution sont donc impossibles à prévoir. Les patients ont cependant un aspect physique plus ou moins évocateur de la maladie et un développement plus ou moins altéré. En fait, l'enfant ayant une trisomie 21 en mosaïque peut avoir un développement identique à celui d'un enfant ayant une trisomie homogène si les cellules trisomiques 21 sont majoritaires dans le système nerveux central ; au contraire, son développement sera plus proche de la normale si les cellules à 46 chromosomes y sont minoritaires [14].

-Enfin, les patients porteurs d'une trisomie 21 par translocation (environ 4,8% des cas), auront des caractéristiques physiques et intellectuelles **très variables** selon le fragment de chromosome en cause. Généralement, il n'y a **pas de trouble majeur**, mais les malades risqueront de transmettre un chromosome 21 en trop à leur descendance.

C'est donc en fonction du code génétique, qui est propre à chaque individu, que l'affection sera plus ou moins sévère. Il est primordial de rappeler que l'accueil et l'éducation que l'enfant reçoit modifient, en bien comme en mal, sa personnalité et son développement [14].

A la suite de cet exposé, nous parlerons uniquement de la forme la plus fréquente qui est la trisomie 21 libre, complète et homogène.

L'expression de la maladie entraîne des **signes communs** à tous les patients, mais avec une grande variabilité d'une personne à l'autre. La conséquence la plus marquante est la **déficiência intellectuelle**. Ce déficit intellectuel est d'intensité variable, il est défini par l'OMS comme un « arrêt du développement mental ou un développement mental incomplet, caractérisé par une insuffisance des facultés intellectuelles, notamment au niveau des

fonctions cognitives, du langage, de la motricité et des performances sociales ». De plus, il est associé à **des signes physiques particuliers** [33] [26].

### **1.2.2.1. Le diagnostic clinique**

#### **➤ Le morphotype**

Les signes de la trisomie 21 changent avec l'âge [34] [26] :

A la naissance, le signe le plus fréquent est l'hypotonie musculaire globale associée à une hyperlaxité des ligaments articulaires (les articulations sont anormalement souples). La tête est petite et ronde, le visage est plutôt aplati et la nuque est, elle aussi, plate. Les fentes des paupières sont obliques et les yeux sont très écartés. On note souvent un strabisme ou un nystagmus (mouvements perpendiculaires anormaux des yeux). Les iris sont clairs et peuvent avoir des tâches blanches caractéristiques dites de « Brushfield ». La racine du nez est peu marquée en raison du moindre développement des os du nez et s'accompagne d'un épicanthus, c'est-à-dire d'un repli cutané formant comme une troisième paupière. Les narines sont relativement étroites. Les pavillons des oreilles sont généralement petits et mous avec des conduits auditifs souvent étroits. La bouche est de taille normale mais la langue est épaisse et a donc tendance à sortir (macroglossie). Le palais est ogival (en position de repos, la langue est normalement collée au palais qui se développe sur elle, chez l'enfant trisomique 21, elle est en position basse ce qui entraîne une insuffisance de développement du palais). De ce fait, les enfants souffrent très souvent d'une incontinence salivaire. Le cou est court et large. L'abdomen est mou et distendu, on peut noter un écart des muscles abdominaux grands droits (diastésie des droits), qui est souvent source de hernies ombilicales. Le pénis est souvent petit avec des testicules fréquemment non descendus dans les bourses. Les mains sont larges et trapues, avec une inclinaison du cinquième doigt vers l'intérieur. Les doigts sont hyperlaxes et courts car les phalanges du milieu y sont trop courtes (brachyphalangie). On remarque également que dans la paume de la main, les plis peuvent être horizontaux et qu'il existe souvent un seul pli palmaire transverse. Les pieds sont, eux aussi, petits, larges et plats, avec un grand espace entre les deux premiers orteils. Il a également été observé des cas de syndactylies (fusion de deux doigts ou orteils).

Plus tard, chez le grand enfant et l'adulte, l'aspect physique se modifie et le diagnostic est souvent moins évident car le malade va ressembler de plus en plus à ses parents et à ses frères et sœurs. On notera, par exemple, que l'aplatissement de l'ensellure nasale a tendance à disparaître. D'autres caractéristiques restent cependant communes aux personnes trisomiques comme les pommettes rouges, les narines et les lèvres abîmées, la

voix est rauque et désaccordée ou encore une chute prématurée des dents (due à une inflammation des gencives). Par ailleurs, la tendance sèche et fragile de la peau rend cette dernière vulnérable aux agressions extérieures, notamment le froid.

### ➤ L'hypotonie musculaire

L'hypotonie musculaire est un **signe constant** dans la trisomie 21. Associée aux traits morphologiques caractéristiques, elle participe grandement au diagnostic clinique de la pathologie (référence [26] pour ce paragraphe).

Le tonus musculaire est une contraction permanente de certains muscles visant à lutter contre la gravité et permettant le maintien de la posture. L'hypotonie musculaire des personnes trisomiques 21 est constante, diffuse, axiale et segmentaire et touche tous les types de musculatures. Sur le plan physiopathologique, l'hypotonie semble être la conséquence d'une immaturité du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire.

L'hypotonie musculaire apparaît dès la naissance et se manifeste par un « bébé mou », qui ne bouge pas ou peu, souvent très calme et avec une faiblesse du cri. Tout au long de la vie, l'hypotonie musculaire accentue le déficit psychomoteur qui se caractérise notamment par une lenteur des gestes et est aussi à l'origine de nombreuses autres pathologies (digestives, ORL, dentaires, osseuses, etc.) :

-Au niveau du tronc, l'hypotonie musculaire axiale contribue à la déformation du rachis. Elle favorise notamment l'apparition de scolioses. Au niveau de l'abdomen, elle est très souvent responsable d'hernies ombilicales.

-Au niveau des membres, l'hypotonie segmentaire perturbe et retarde l'acquisition de la marche et de la préhension. Elle génère de nombreuses pathologies orthopédiques, d'autant plus que l'hyperlaxité ligamentaire est importante.

-Les troubles du tonus musculaire concernent également les muscles lisses à commande involontaire. Ainsi le péristaltisme digestif peut se retrouver perturbé dans un grand nombre de cas (retard du transit, constipation et reflux gastro-oesophagien).

-Au niveau de la cavité buccale, l'hypotonie musculaire provoque un collapsus des voies aériennes supérieures et renforce le risque d'infections (notamment de la sphère ORL), et génère fréquemment des phénomènes d'apnées du sommeil dont les conséquences peuvent être graves (risque d'asphyxie, baisse de l'état général, régression psychomotrice, etc.). L'hypotonie musculaire touche également la langue. En effet, elle empêche la mise en

place correcte de la dentition qui elle-même altère la mastication, la déglutition ou encore l'élocution.

-Elle a enfin un rôle dans les retards de maturation et de croissance osseuse. Il en résulte une petite taille en fin de croissance, et plus tard des troubles de la minéralisation osseuse (exemple ostéoporose).

→La lutte contre l'hypotonie musculaire chez le patient, par l'**exercice physique** et la **rééducation**, doit donc constituer une priorité, dès le plus jeune âge, à la vue des complications qu'elle génère sur l'ensemble des fonctions organiques. En effet, atténuer les conséquences de l'hypotonie contribue à diminuer l'incidence des pathologies associées. La prise en charge précoce des problèmes liés à l'hypotonie va donc contribuer fortement à l'intégration sociale du malade et à l'amélioration de ses capacités psychomotrices.

### ➤ La déficience intellectuelle

- Introduction :

La déficience intellectuelle est une caractéristique constante chez les enfants, les adolescents et les adultes porteurs de trisomie 21. Elle est quantifiée par le Quotient Intellectuel (QI). Le **QI** des individus trisomiques 21 se situe entre 30 et 70, avec une **valeur moyenne de 50** [35].

La déficience intellectuelle se mesure à l'aide d'outils spécifiques qui permettent d'évaluer les performances ou les aptitudes dans différents domaines. Différentes échelles de mesures (ou échelles psychométriques) existent pour évaluer ces aptitudes. Les examinateurs sont formés pour mesurer ces performances (ce sont des psychologues, des orthophonistes, ou encore des psychomotriciens par exemple). Nous reviendrons sur ces évaluations psychométriques dans le prochain chapitre quand nous aborderons les outils pour la recherche.

Remarque : Le test de WECHSLER, est un test standard pour l'évaluation du QI [26] (David Wechsler, psychologue américain, 1939). L'échelle de Wechsler est un mode de calcul, par tranche d'âge, qui permet de classer les déficits intellectuels en fonction des scores obtenus aux différents tests. Dans la population générale, le QI moyen est compris entre 90 et 110 et on parle de déficience intellectuelle pour un  $QI < 70$  avec :

- 50-70 : retard léger
- 35-50 : retard moyen
- 20-35 : retard sévère

- QI < 20 : retard profond

On peut définir la déficience intellectuelle comme étant une diminution du fonctionnement intellectuel par rapport à la moyenne. Dans la trisomie 21, trois domaines qui rendent compte des compétences intellectuelles sont atteints : le **langage**, la **mémoire** et l'**apprentissage** [36]. Ces trois domaines vont être responsables de diverses déficiences, mais nous verrons aussi qu'ils sont finalement très liés. En effet, ils sont gouvernés par des zones spécifiques du cerveau, chacune de ces zones ayant une implication pour l'un des trois domaines cités précédemment. De plus, la **locomotion** (ou la motricité), qui rend compte des aptitudes cognitives, est également atteinte (au sens plus large nous pouvons aussi inclure l'équilibre, la dextérité, la finesse des gestes...).

Avant d'aborder les atteintes intellectuelles proprement dites, nous noterons que l'âge des patients est un facteur important dans la mesure de la déficience par rapport à la normale. En effet, les atteintes sont moins sévères chez les tout-petits que chez les adolescents ou les adultes, par rapport aux individus normaux aux mêmes âges [37]. Ce qui revient à dire que plus l'enfant grandit, plus les performances intellectuelles sont touchées et plus l'écart avec la population normale est grand. Un lien entre déficience intellectuelle et trouble de la neurogénèse peut donc être facilement établi, montrant alors l'implication possible des anomalies du neurodéveloppement comme une des nombreuses causes de la déficience intellectuelle dans la trisomie 21.

- Description des atteintes intellectuelles :

Concernant le **langage**, chez le tout-petit (avant l'âge de la production des mots), les prémices du langage sont très semblables à ceux des enfants normaux du même âge [38]. Plus tard, quand les acquisitions se font, des retards linguistiques (compréhension et expression) vont être clairement repérés [39] [40]. Chez les enfants trisomiques 21, les troubles du langage sont assez sévères, ils concernent surtout l'aspect phonétique, en particulier l'articulation des mots, l'imitation des sons, ou encore la syntaxe des phrases [41] [42]. Ils sont le plus souvent liés à l'hypotonie bucco-faciale et des muscles de la respiration ainsi qu'à l'hyperlaxité ligamentaire. C'est pourquoi, la compréhension est souvent bien meilleure que l'expression, même si les troubles de l'audition existent.

Concernant la **mémoire**, il faut noter à ce niveau que différents types de mémoires vont être affectés dans la maladie. L'organigramme ci-après (figure 6) décrit ces différents types que nous détaillerons par la suite. Notons simplement à ce niveau que la mémoire explicite à long terme, dans sa globalité, est perturbée et que la mémoire de travail à court terme est également défaillante [35]. A l'inverse, la mémoire sensitive reste plutôt performante. De même, la mémoire implicite, qui est représentée par la mémoire « procédurale », est elle aussi relativement épargnée dans la trisomie 21.

Remarque : les atteintes de la mémoire explicite à long terme et de la mémoire de travail à court terme sont directement en lien avec les troubles du langage [43].

Concernant l'**apprentissage**, ce domaine est directement en relation avec la mémoire à court terme et la mémoire à long terme [36] [44] [45] [46]. La mémoire explicite montre une atteinte significativement plus grande que la mémoire implicite [47] [45]. Cela montre que la mémoire explicite et la mémoire implicite utilisent deux types de mécanismes différents pour le codage d'une information.

L'organigramme ci-dessous décrit les différents types de mémoires chez l'homme, il va nous aider à définir et à repérer les atteintes rencontrées chez les patients :

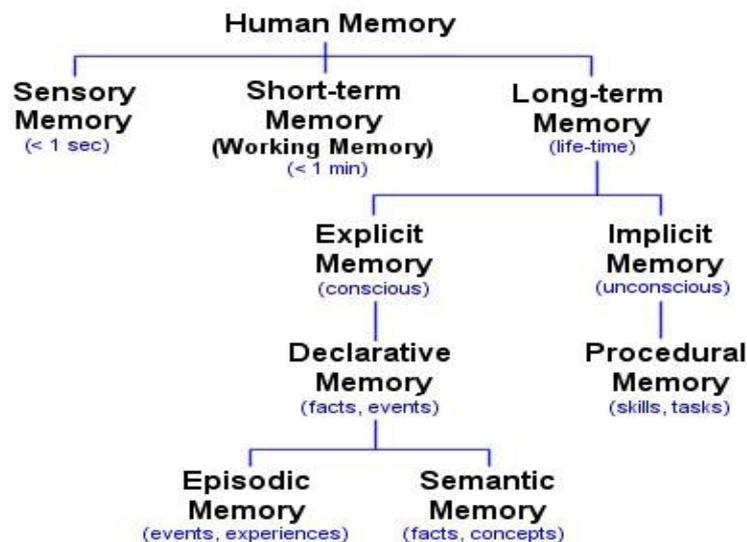


Figure 6 : Les différents types de mémoires chez l'homme  
Sources (d'après [www.human-memory-net](http://www.human-memory-net))

Quelques explications concernant ces différents types de mémoires :

**La mémoire à long terme** : elle représente un système de mise en réserve d'informations diverses pendant une très longue période (voire même la vie entière), les capacités à gérer ces informations et à les extraire en temps voulu pour pouvoir les exploiter après un certain temps. Elle est subdivisée en deux types de mémoire, la mémoire implicite et la mémoire explicite :

-la mémoire implicite implique tous les processus d'automatisme, de non raisonnement, de non prise de conscience. Elle est notamment représentée par la mémoire « des procédures », c'est-à-dire le « savoir faire » général (exemple : faire du café, faire du vélo, se servir de l'ordinateur,...).

→ Chez les personnes porteuses de trisomie 21, la mémoire implicite est relativement bien épargnée.

-la mémoire explicite est un processus conscient qui demande une attention particulière, un raisonnement et surtout, elle passe par le codage d'une information. Elle est représentée par la mémoire « déclarative » (épisode et sémantique) et elle est très touchée dans la trisomie 21.

→ Pour simplifier, nous retiendrons que les performances concernant la mémoire spatiale à long terme (se souvenir d'un endroit, d'un lieu), la mémoire non verbale à long terme et la mémoire verbale à long terme, et d'une manière générale les fonctions exécutives, sont atteintes dans la trisomie 21 [46] [47]. Ces dernières, sous performantes, sont responsables, entre autres, d'éventuelles incapacités à travailler, à maintenir des aptitudes, et à apprendre de nouvelles tâches.

**La mémoire à court terme ou mémoire de travail** : elle représente un système de mémorisation d'une information pendant une très courte période (quelques minutes voire quelques secondes).

→ Dans certains cas, elle peut être préservée (mémoire visuo-spatiale à court terme, comme par exemple mémoriser l'emplacement d'une image cachée ou jeu du « memory ») et d'autres fois elle peut être perturbée (mémoire verbale à court terme, comme par exemple retenir une séquence de chiffres pendant quelques secondes et la restituer ensuite).

#### En résumé :

-La mémoire sensorielle est préservée.

-La mémoire de travail à court terme est performante pour les tâches visuo-spatiales non verbales, mais elle est défaillante quand elle doit faire intervenir le langage et le raisonnement (mémoire verbale à court terme).

-La mémoire explicite à long terme est globalement défaillante.

-La mémoire implicite à long terme marche relativement bien.

- Les différentes zones du cerveau impliquées dans la déficience intellectuelle :

Dans le cerveau, des études ont montré que certaines zones étaient préférentiellement impliquées dans la survenue de ces troubles. L'**hippocampe** et le **cortex préfrontal** en particulier [48]. Le **cervelet** est lui responsable des manifestations locomotrices et du langage [49].

Nous verrons dans la suite de cet exposé que ces zones du cerveau, chez les personnes trisomiques 21, ont subi des altérations au niveau de leur volume, de leurs connexions, mais aussi des anomalies du nombre et de la morphologie des neurones qui les composent et des perturbations importantes dans les communications nerveuses (ou synapses).

- Quelle évolution au cours de la vie ?

Les personnes trisomiques 21 sont capables de progrès importants leur permettant une bonne adaptation sociale, contrairement à d'autres types de déficiences intellectuelles. La progression du niveau intellectuel suit un mode curvilinéaire [26] :

-il progresse rapidement entre 1 an et 15 ans (mais plus lentement que chez les sujets ordinaires),

-entre 15 ans et 30 ans, la progression est plus lente et s'achève par un plateau,

-par la suite, on observe fréquemment des périodes de régression, souvent en « marches d'escalier », chaque stade s'accompagnant de traumatismes psychiques ou physiques (comme dans les phases de régressions psychomotrices, assez comparables aux syndromes de glissement des personnes âgées).

- Quelle prise en charge ?

Dans la grande majorité des cas, l'enfant atteint de trisomie 21 apprend continuellement et développe ses connaissances comme le ferait un individu normal, mais avec une lenteur caractéristique qui ralentit grandement son apprentissage. Les adaptations scolaires et professionnelles doivent donc tenir compte de cette lenteur [26].

Il est très important de noter à ce niveau que « l'intensité », ou la « profondeur », de la déficience intellectuelle, est très variable d'un individu à un autre. Elle dépend en très grande partie des facteurs génétiques propres à chaque individu (patrimoine génétique des parents) mais aussi des facteurs environnementaux extérieurs (type d'éducation reçue, si l'enfant a été beaucoup stimulé ou pas, s'il a fait du sport ou pas, s'il a suivi un traitement médicamenteux spécial, etc.).

Ainsi, l'éducation et la rééducation précoce et la qualité de la prise en charge initiale de l'enfant jusqu'à l'âge adulte et même tout au long de la vie du patient, vont tendre à diminuer le retard des acquisitions (exemples : les nombreuses stimulations éducatives du jeune enfant, l'orthophonie, la psychomotricité puis le sport, l'intégration scolaire puis professionnelle, prise de vitamines et d'antioxydants, etc.).

Remarque : Nous allons voir par la suite que les personnes trisomiques 21 peuvent également présenter des complications médicales diverses qui peuvent participer à la déficience intellectuelle. Ce sont, par exemple, des troubles de la vision, de l'audition, des otites à répétition ou encore des problèmes de sommeil. Tous ces troubles peuvent effectivement augmenter l'effort d'attention, la fatigabilité et affecter l'efficacité d'un apprentissage.

### 1.2.2.2. Les complications, le surhandicap : évolution au cours de la vie

#### ➤ A la naissance

A la naissance, le médecin recherche systématiquement certains types de malformations : cardiaques, digestives, oculaires et atteintes thyroïdiennes.

- Une **maladie cardiaque congénitale** est très souvent retrouvée (soit environ 40 à 60% des cas de trisomie 21 à la naissance [50] et 4 à 10% des enfants atteints de malformations cardiaques congénitales sont porteurs d'une trisomie 21 [51]) :

Ce n'est pas spécifiquement une anomalie sur le chromosome 21 qui est à l'origine des cardiopathies mais simplement le fait qu'il y ait trois chromosomes 21 au lieu de deux. Ainsi, on retrouve les mêmes anomalies cardiaques avec d'autres trisomies (trisomie 13 ou 18 par exemple).

La cardiopathie la plus caractéristique de la trisomie 21 est le Canal Atrio-Ventriculaire (ou CAV), retrouvée dans environ 45% des cas de cardiopathies néonatales [52]. Cette malformation va engendrer des problèmes de communication entre les ventricules (Communication Inter-Ventriculaires ou CIV), ou de communication entre les oreillettes (Communication Inter-Auriculaires ou CIA). Cette cardiopathie sera à l'origine d'une large communication entre le cœur gauche, dans lequel la pression sanguine est élevée (car il envoie du sang oxygéné à forte pression dans tout l'organisme), et le cœur droit (qui envoie du sang à faible pression, chargé de gaz carbonique et pauvre en oxygène, vers les poumons). Ce court-circuit anormal (appelé shunt) entre le cœur gauche et le cœur droit entraîne l'arrivée de sang du cœur gauche dans le cœur droit. Pour limiter la quantité de sang dans le shunt, l'organisme s'adapte en augmentant les pressions du cœur droit en renforçant notamment les résistances des capillaires pulmonaires par vasoconstriction. Il y a alors deux conséquences néfastes possibles :

-d'une part, une pression sanguine trop élevée dans l'artère pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire) et dans les poumons,

-et d'autre part, une défaillance du ventricule gauche (insuffisance cardiaque).

Il a été noté qu'il n'y avait pas d'influence du sexe sur cette malformation [53]. D'un point de vue clinique, chez le nourrisson, le shunt entraîne une dyspnée aux efforts de tétées, puis progressivement une dyspnée de repos (due à une insuffisance cardiaque progressive). Classiquement, l'enfant présentera des difficultés croissantes à finir ses biberons, un ralentissement de la prise de poids ou une stagnation pondérale, voire une perte de poids. La polypnée d'effort est quasiment constante. On notera également une aggravation de l'hypotonie et un retard du développement psychomoteur.

La Communication Inter-Ventriculaire (ou CIV) est la deuxième malformation cardiaque congénitale en terme de fréquence dans le syndrome de Down. On la rencontre dans 20 à 35% des cas [51]. Il s'agit de la persistance d'un orifice dans le septum inter-ventriculaire qui entraîne le reflux de sang du cœur gauche vers le cœur droit. La plupart du temps elle est isolée, mais une association avec un canal artériel perméable n'est pas rare (10% des cas) [51].

La Communication Inter-Auriculaire (ou CIA) est une lésion de la membrane de l'endocarde séparant les deux oreillettes. On la rencontre, dans 3 à 10 % des cas de trisomie 21, elle est donc la troisième malformation cardiaque la plus rencontrée en terme de fréquence [51].

Dans 7% des cas, il peut s'agir d'une persistance du canal artériel (ou PCA), communication existant chez le fœtus entre l'aorte et l'artère pulmonaire qui se ferme normalement à la naissance [51]. Il s'agit de la persistance, dans la vie extra-utérine, du canal artériel, qui dans la vie fœtale, permet de court-circuiter la circulation artérielle pulmonaire. Chez les nouveau-nés trisomiques, il est classique qu'il persiste jusqu'à la fin de la première semaine de vie extra-utérine (alors qu'il ne persiste pas plus de deux jours chez les nouveau-nés normaux) et devient pathologique lorsqu'il reste perméable après le septième jour suivant l'accouchement [54]. Cliniquement, elle va entraîner une hypertension artérielle pulmonaire compensatrice, dont la tolérance est souvent bonne jusqu'à l'adolescence, pouvant donner tout au plus une dyspnée d'effort.

La cinquième malformation la plus fréquente dans la trisomie 21 est la tétralogie de Fallot, on la rencontre dans 4% des cas de malformations cardiaques congénitales [51]. Il s'agit d'une communication inter-ventriculaires sous l'aorte et d'un rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule droit. Une cyanose apparaît rapidement après la naissance, elle peut aussi survenir plus tard, au moment de l'acquisition de la marche, vers l'âge de 2 ans, lors d'un effort nécessitant l'augmentation du débit cardiaque. Cette cardiopathie cyanogène peut être à l'origine de malaises du nourrisson en rapport avec une anoxie cérébrale transitoire (risque de décès ou séquelles neurologiques graves), et d'une polyglobulie qui peut être à l'origine de thromboses vasculaires cérébrales ou systémiques.

Remarque : Toutes ces cardiopathies congénitales exposent au risque d'infections de la paroi interne du cœur (endocardites).

Pendant la période fœtale, ces anomalies cardiaques peuvent être un point d'appel pour le diagnostic de trisomie 21. C'est devant un souffle à l'auscultation cardiaque, des signes d'insuffisance cardiaque ou d'une cyanose que le diagnostic de cardiopathie est évoqué puis confirmé par une échographie cardiaque.

Le traitement des malformations cardiaques congénitales dépend du type de la cardiopathie, de la tolérance de celle-ci et de l'état général du jeune enfant. Parfois, une surveillance médicale régulière suffit. Dans certaines situations, un traitement médicamenteux peut être nécessaire et dans d'autres cas, un acte chirurgical partiel (cerclage de l'artère pulmonaire par exemple) sera envisagé. C'est le cas notamment des cardiopathies de shunt (CAV, CIV ou CA) qui peuvent évoluer vers l'insuffisance cardiaque et nécessiter un traitement médicamenteux (inotropes positifs, diurétiques, vasodilatateurs périphériques) et rapidement une chirurgie (avant l'âge de 6 mois). Mais certaines CIV ou CIA peuvent évoluer vers une fermeture spontanée en quelques mois ou quelques années. Par contre, la tétralogie de Fallot doit nécessiter une intervention chirurgicale systématique de façon à corriger complètement cette cardiopathie.

En conclusion, les malformations cardiaques restent toujours aussi fréquentes chez les enfants trisomiques mais, de nos jours, elles ont cessé d'être le problème insurmontable qu'elles étaient encore 20 à 30 ans auparavant. L'attitude thérapeutique vise à tout mettre en œuvre pour dépister ces malformations, leur proposer un traitement adapté, d'abord médical, puis chirurgical, avant l'apparition de complications irréversibles.

- Des **malformations congénitales du tractus digestif** (présentent dans 12% des cas) sont également retrouvées. Elles se manifestent le plus souvent dans la période néonatale et occupent la deuxième place des malformations congénitales de la personne trisomique 21, juste derrière les cardiopathies [26].

Il peut s'agir d'une atrésie de l'œsophage (présente dans 0.5 à 0.9% des cas), qui peut être dépistée facilement dès la naissance car l'alimentation devient alors impossible.

Mais aussi d'une atrésie duodénale (retrouvée dans environ 2,5% des cas), qui se manifeste par des vomissements pendant ou juste après les repas, ou d'une sténose duodénale (dont le diagnostic est parfois retardé).

Très rarement, il s'agit d'un pancréas annulaire (0.48% des cas de trisomie 21). Il faudra l'évoquer devant des vomissements et des difficultés d'alimentation.

Dans certains cas on peut observer une imperforation anale (dans 0.36% à 2.7% des cas), qui n'est parfois découverte qu'au troisième jour de vie devant un retard d'expulsion du méconium, la température n'étant plus mesurée par voie rectale dans les maternités.

Enfin, il existe une maladie d'Hirschsprung qui est une aganglionose colique distale. Dans cette pathologie, le côlon distal est dépourvu de terminaisons nerveuses sur un segment donné, ce qui empêche le péristaltisme et donc le cheminement des selles dans le tube digestif. Il en résulte une distension du côlon en amont de la lésion (ou mégacôlon). Les manifestations cliniques qui font évoquer cette pathologie sont la constipation dans environ

40% des cas, les occlusions intestinales néonatales dans 30% des cas, les entérocolites dans 20 % des cas (qui se manifestent par un ballonnement, des douleurs coliques, de la fièvre), un retard d'évacuation du méconium dans 10% des cas [55].

- Des **anomalies oculaires congénitales** peuvent être rencontrées [26].

-Un strabisme touche 30 à 40% des patients.

-Une sténose des voies lacrymales est également fréquente (20% des cas).

-Enfin, une cataracte congénitale et un glaucome congénital sont rares mais graves car ils peuvent compromettre l'avenir visuel et psychomoteur de l'enfant.

- Enfin, une **hypothyroïdie congénitale** peut être découverte.

Elle s'observe plus souvent que dans la population normale [56]. Elle se définit par une insuffisance de sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3L et T4L), entraînant une élévation de la TSH (hormone thyroïdostimuline) en période néonatale.

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est systématique et repose sur le test de Guthrie. Ce test est obligatoire pour tout nouveau-né dans les jours suivant la naissance, l'hypothyroïdie représentant la cause la plus fréquente de retard mental (car les hormones thyroïdiennes participent à la maturation des cellules cérébrales en période post-natale).

Les signes cliniques sont peu spécifiques et très variables : la taille du nouveau-né est normale, l'enfant est calme, hypotonique, son cri est faible, la succion est faible, il a du mal à regagner son poids de naissance, l'ictère néonatal est prolongé, il y a généralement une hypothermie, la peau est sèche, la fontanelle postérieure est élargie, présence d'une hernie ombilicale. Tous les signes cliniques cités sont également classiquement rencontrés chez le nouveau-né trisomique sans hypothyroïdie d'où l'absolue nécessité d'un dépistage néonatal systématique.

Le traitement est basé sur une thérapie substitutive à base de thyroxine synthétique (L-thyroxine) à la dose de 8µg/kg/jour en une seule prise à donner directement par la bouche.

### ➤ **Les pathologies fréquemment rencontrées au cours de la vie**

La surveillance par le généraliste devra être très attentive, ce dernier devra tenir compte des anomalies les plus fréquemment rencontrées :

- **Les pathologies cardiaques** et leurs conséquences :

Nous l'avons vu, dès le diagnostic de trisomie 21 posé, il est recommandé de pratiquer, chez le nouveau né trisomique, un examen échographique approfondi par un pédiatre spécialisé en cardiologie, assorti d'un échocardiogramme (ECG), dans les deux semaines

qui suivent la naissance. On préconise de refaire l'échographie au bout de quelques mois car certaines petites CIV ou anomalies valvulaires peuvent passer inaperçues pendant les premiers jours de vie. Un défaut de dépistage de quelques malformations cardiaques congénitales se solderait par un regain de mortalité de cette population avant l'âge de 2 ans.

Passée la période néonatale, il est recommandé de pratiquer une surveillance écho cardiographique et une consultation spécialisée tous les 5 ans, jusqu'à la fin de la vie du patient [26]. Si une cardiopathie est présente, elle sera alors suivie régulièrement (en particulier pendant les premiers mois de vie) et une intervention chirurgicale sera programmée dès que nécessaire.

Des valvulopathies sont rencontrées essentiellement pendant l'adolescence et à l'âge adulte. Le jeune enfant trisomique n'est souvent pas concerné par les problèmes de tension, sauf en cas de pathologie cardiaque spécifique qui s'accompagne d'hypertension artérielle systémique. Il a été observé que les trisomiques adultes, par rapport à la population générale, soient peu exposés aux problèmes d'hypertension artérielle. Par contre, l'hypotension artérielle est beaucoup plus représentée. Les valeurs de pression artérielle sont classiquement normales basses avec des chiffres de 90 à 110 mmHg (pour la systolique) et 50 à 70 mmHg (pour la diastolique) [26]. L'hypotension orthostatique est à rechercher devant des malaises aux changements de position par exemple, ou devant une hypotonie croissante, ou encore une asthénie inexplicée.

Les thromboses vasculaires (artérioscléroses) sont moins fréquentes dans la population trisomique que dans la population générale [57]. En effet, les lésions athéromateuses sont plus rares dans la mesure où les patients échappent aux facteurs de risque habituels comme le tabac ou l'hypertension artérielle ; même si la prévalence de l'obésité est assez élevée (31 à 47%) et que les taux de cholestérol LDL et de triglycérides sont importants [58].

L'apparition d'une nouvelle symptomatologie cardiaque comme une dyspnée d'effort, de repos, une cyanose, des douleurs thoraciques doivent se solder par une consultation spécialisée et la réalisation d'une nouvelle échographie cardiaque, si possible par le spécialiste habituel [26].

En règle générale, l'exercice physique n'est pas contre indiquée dans la vie quotidienne du malade, bien au contraire.

- **Les troubles digestifs et bucco-dentaires :**

La constipation est le motif de consultation le plus fréquente et doit être surveillée. La constipation persiste souvent tout au long de la vie avec une sévérité variable. Elle est le résultat de différents mécanismes [26] :

-d'une part, les trisomiques présentent de façon constante une hypotonie musculaire généralisée (et qui touche aussi le tube digestif) entraînant une diminution du péristaltisme,

-d'autre part, la faible activité physique va conduire à une perte de tonus des muscles de la paroi abdominale,

-dans une autre mesure, la faible appétence de ces individus pour les aliments contenant des fibres (légumes verts, céréales, fruits...). Leur absence entraîne la déshydratation des selles et rend leur transit difficile.

La lenteur du transit digestif va entraîner une réabsorption plus importante d'eau par la muqueuse colique qui est plus longuement en contact avec les selles. Si on ajoute la faible quantité de boisson absorbée, en raison d'une perte de la sensation de soif, et la mauvaise qualité de mastication des aliments en rapport avec des troubles de la dentition, on comprend bien pourquoi la constipation est si fréquente dans cette population.

Remarque : la constipation est fréquemment rencontrée dans l'évolution d'une hypothyroïdie. La trisomie 21 étant étroitement liée avec cette pathologie, il faudra y penser et prescrire un bilan biologique thyroïdien quand elle est réfractaire aux mesures hygiéno-diététiques et aux médicaments classiques. Elle est également le symptôme majeur de la maladie de Hirschsprung (voir précédemment).

La prise en charge se fera essentiellement par des mesures hygiéno-diététiques adaptées (une alimentation variée, équilibrée, riche en fibres et d'un apport hydrique suffisant, le tout assorti d'une activité physique régulière permettant d'améliorer le transit). Si ces mesures ne suffisent pas, l'utilisation de laxatifs osmotiques sera alors envisagée. L'éducation des parents est donc primordiale dans la lutte contre la constipation.

Le Reflux Gastro-Oesophagien (RGO) n'est pas plus fréquent dans la population trisomique que dans le reste de la population. Pour autant, l'hypotonie musculaire entraîne une diminution de l'efficacité du sphincter oesophagien inférieur et un ralentissement notable du transit digestif, et il reste l'un des motifs de consultation les plus fréquents dans la petite enfance. Il se manifeste très tôt par des régurgitations alimentaires postprandiales et parfois par des vomissements. Plus tard, il pourra entraîner des douleurs thoraciques, des infections respiratoires, notamment des pneumopathies ou des bronchites répétées, ou même un asthme [26].

L'utilisation d'antiacides est une thérapie intéressante (inhibiteurs de la pompe à protons ou antihistaminiques de classe II, par exemple).

Chez le tout petit, les troubles de la déglutition sont fréquents et peuvent entraîner des fausses routes alimentaires.

Par ailleurs, une maladie coeliaque est fréquemment rencontrée, elle sera développée dans un paragraphe suivant. Les symptômes sont variés mais inconstants et souvent peu spécifiques (troubles du transit digestif, diarrhées, constipations, ballonnements abdominaux ou encore vomissements) [59] [26].

Concernant les particularités bucco-dentaires, les patients trisomiques présentent certaines particularités au niveau de la bouche. Elles concernent les dents, la muqueuse buccale et l'os des maxillaires. Ces particularités ne sont pas constantes, mais sont retrouvées chez une grande majorité d'entre eux [26] :

-Au niveau des dents : Il existe un retard important dans l'éruption des dents. Les premières dents de lait apparaissent au-delà de l'âge de 8 mois (normalement elles font leur apparition à 6 mois). Ce retard est aussi noté au niveau des dents définitives. Par ailleurs, le nombre total des dents est souvent inférieur à la normale (20 dents de lait et 32 dents définitives). De plus, certaines dents peuvent être malformées et généralement elles sont plus petites que la normale (on parle de microdontie). D'autres peuvent présenter des problèmes de calcification. Elles peuvent être mal disposées, et la pression qu'exerce la langue sur les dents antérieures n'est pas pour faciliter ce mauvais alignement des dents. A la fermeture de la bouche (occlusion dentaire), les dents supérieures et inférieures ne s'engrènent pas d'une façon homogène et les dents antérieures ne se touchent pas (béance incisive). Les personnes trisomiques 21 ne sont pas plus disposées que d'autres à développer des caries. La fréquence de leurs caries semble être en rapport avec une mauvaise hygiène dentaire (les éducatifs nécessaires à l'acquisition de gestes d'hygiène dentaire efficaces doivent apparaître dans les apprentissages car les difficultés psychomotrices imposent de maintenir une aide plus longtemps pour le brossage des dents). Par ailleurs, l'administration d'extraits thyroïdiens dans un but thérapeutique peut favoriser l'apparition des caries.

-Au niveau de la muqueuse buccale : Très tôt dans la vie du jeune enfant trisomique, les papilles linguales s'hypertrophient, ce qui aboutit à l'apparition de sillons profonds. On parle alors de langue plicaturée ou scrotale, qui semble être un élément constant du syndrome. De plus, la langue est volumineuse (macroglossie) et jusqu'à un âge avancé, l'enfant la tire en avant (langue procidente) à cause de l'hypotonie musculaire. De ce fait, il présente assez souvent une ouverture buccale permanente. Cette procidence peut être à l'origine de problèmes dento-maxillaires secondaires. Dans certains cas on peut noter une hypertrophie de la gencive.

-Au niveau des os des maxillaires : La mâchoire inférieure (la mandibule) est le plus souvent en avant par rapport à la mâchoire supérieure (la maxillaire). On parle de prognathisme mandibulaire. Ceci est dû à un développement incomplet de la maxillaire et à la pression de la langue sur la mandibule.

- Les **troubles endocriniens** fréquemment rencontrés [59] :

La trisomie 21 expose à certains désordres endocriniens qui, s'ils ne sont pas fréquents, doivent cependant être bien connus, car ils pourront faire l'objet d'un traitement préventif ou curatif. Les principaux problèmes hormonaux qui se posent sont ceux liés à la croissance, aux désordres affectant la glande thyroïdienne, au risque de surcharge pondérale ou encore au risque de diabète. La puberté, en revanche, se déroule normalement et ne pose pas de problèmes spécifiques chez les adolescents porteurs de trisomie 21.

Dans la trisomie 21, la croissance n'est pas comparable à celle d'une personne normale. C'est pourquoi il faut utiliser des courbes de croissance staturo-pondérale spécifiques. En effet, lorsqu'un enfant est bien portant, son poids, sa taille et son périmètre crânien se développent avec l'âge en suivant un itinéraire propre à chaque enfant, qu'il est possible d'apprécier en le comparant aux itinéraires de croissance des autres enfants du même âge ayant une situation médicale comparable [26]. (En annexe 1.1, les différentes courbes staturo-pondérales en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant porteur d'une trisomie 21).

D'une manière générale, la taille des personnes trisomiques 21 est inférieure à celle des personnes normales. Cette petite taille est principalement due à l'association de l'hypotonie musculaire et des troubles de la maturation osseuse.

-Dès la naissance, la taille à terme est en moyenne de 48,9 cm (la moyenne normale est de 50 cm).

-A 3 ans, l'enfant trisomique mesure en moyenne 85 cm ; il a perdu environ 11 cm par rapport à la moyenne normale, avec des variations individuelles importantes dues notamment à l'existence ou non d'une cardiopathie, de son alimentation, de ses facteurs génétiques, etc. Puis de 3 ans à la puberté, la croissance se poursuit globalement sur la même courbe.

-Au moment de la puberté (pour les filles : de 11 à 12 ans et pour les garçons : de 13 à 15 ans) on constate une seconde perte de croissance avec un pic de croissance pubertaire moins importante que la normale.

-La taille finale se situe aussi à environ 155 cm chez les hommes et 145 cm chez les femmes, avec également des différences de 7 à 12 cm en faveur des enfants élevés à la maison par rapport à ceux élevés en institution. Par ailleurs, on peut noter que le déficit de taille porte plus sur les membres inférieurs que sur le tronc.

Le déficit supposé en hormones de croissance n'a en réalité pas été démontré. Le traitement substitutif par la GH (Growth Hormone) a pourtant un rôle sur la croissance en accélérant la cinétique pendant l'enfance. Il faudra utiliser avec prudence ces hormones car elles peuvent

présenter un risque iatrogène conséquent (exemple : leucémies, cancer des testicules). Par ailleurs, des études évaluent l'utilisation de ces hormones de croissances pour le traitement de la déficience intellectuelles (voir chapitre suivant).

Les troubles de fonctionnement de la glande thyroïdienne sont plus fréquents chez l'enfant trisomique 21 que dans la population générale [60] [61].

-L'hypothyroïdie acquise (en opposition avec l'hypothyroïdie congénitale) survient chez 30 à 40% des patients [62]. Elle se définit par l'augmentation de la TSH corrélée à une diminution de la T4L (et/ou de la T3L). Les signes cliniques d'hypothyroïdie se confondent à ceux rencontrés dans la trisomie 21 (hypotonie musculaire déjà présente, constipation, sécheresse cutanée, troubles de la croissance, ralentissement intellectuel, etc.). La fréquence de survenue des troubles thyroïdiens va justifier un bilan sanguin de la TSH, T4L et T3L vers l'âge de 6 mois, 12 mois, puis tous les ans.

La cause la plus fréquente d'hypothyroïdie est la thyroïdite d'Hashimoto [59]. Elle est caractérisée par une élévation importante de la TSH, une baisse de la T4L et la présence d'anticorps spécifiques. Elle se révèle parfois par un goitre mais celui-ci peut manquer au diagnostic dans la trisomie 21. Dans la population générale, elle commence par une phase transitoire d'hyperthyroïdie, mais ce n'est pas toujours le cas dans la population trisomique. Le traitement est basé par l'instauration d'un traitement substitutif par la L-thyroxine.

Remarque : Un fait spécifique à la trisomie 21 est important à connaître : il arrive souvent que les trisomiques présentent des taux sériques augmentés de TSH alors que les hormones périphériques T3L et T4L ont des taux normaux [63]. Il s'agit d'une hypothyroïdie partielle compensée. Les causes de cette particularité ne sont pas expliquées. L'hypothyroïdie partielle compensée est strictement asymptomatique mais doit être surveillée avec attention en raison du risque d'évolution vers une hypothyroïdie franche.

-L'hyperthyroïdie est, quant à elle, beaucoup moins fréquente que l'hypothyroïdie mais reste plus élevée dans la trisomie 21 que dans la population générale. L'origine auto-immune est également mise en avant (avec présence d'anticorps activant le récepteur de la TSH). Les manifestations cliniques sont, là encore, peu spécifiques. L'élévation des hormones T3L et T4L associée à un effondrement des taux sériques de TSH sont les éléments du diagnostic biologique par excellence. Une surveillance annuelle est recommandée (comme pour l'hypothyroïdie). La prise en charge thérapeutique repose sur des traitements à base d'antithyroïdiens de synthèse dans un premier temps, complétés éventuellement par une chirurgie d'exérèse partielle ou totale. Des traitements substitutifs seront alors essentiels pour éviter l'hypothyroïdie dans les suites (instauration de la L-thyroxine).

La surcharge pondérale : Le poids à la naissance est habituellement identique à celui des autres enfants. La courbe de surveillance pondérale est un élément de suivi capital dans la jeune enfance et jusqu'à l'âge adulte (des courbes de croissance staturo-pondérales spécifiques à la population trisomique 21 sont utilisées, voir en annexe 1.1). La tendance au surpoids et à l'obésité est fréquente dans la population trisomique, il faut la repérer et la contrôler précocement sans attendre la période pubertaire car elle conditionne la survenue de pathologies particulières comme des troubles de la statique posturale, des troubles ostéo-articulaires ou des troubles métaboliques [26]. La prise en charge passe notamment par l'adaptation des apports alimentaires et par la pratique d'activités physiques régulières chez l'enfant. Un suivi diététique est conseillé aux parents et aux patients (voir chapitre suivant).

#### Les risques de diabète :

-Le diabète insulino-dépendant (ou diabète de type 1) est retrouvé plus fréquemment dans la trisomie 21. La clinique est la même que pour les autres enfants : une perte de poids, une envie fréquente d'uriner et de boire (syndrome polyuro-polydypsique), une glycosurie, une cétonurie. La découverte d'un diabète de type 1 doit impliquer la recherche de pathologies auto-immunes associées (pathologies thyroïdiennes, maladie coeliaque ou encore de vitiligo). Le traitement repose sur la substitution d'insuline par voie parentérale (sous-cutanée) associée à un régime alimentaire adapté. L'acceptation du traitement par le patient repose sur ces capacités cognitives, en effet l'injection sous-cutanée peut être mal vécue. L'observance au traitement peut être améliorée grâce à un schéma d'injection unique quotidienne par insuline lente (quand cela est possible). Le suivi des patients repose sur une surveillance annuelle de la glycémie à jeun et sur le dosage trimestriel ou semestriel de l'hémoglobine A1C selon la stabilité des glycémies capillaires.

-Le diabète non-insulinodépendant (ou diabète de type 2) est également plus important dans la trisomie 21 que dans la population générale, mais il reste assez rare. Il atteint généralement les adolescents en fin de puberté ou les adultes, corrélé au surpoids ou à l'obésité, entretenus par des comportements alimentaires compulsifs, par l'hypotonie musculaire, par la réduction du métabolisme de base et la tendance au manque d'activité physique régulière.

Rappel sur la physiopathologie : L'obésité des trisomiques est principalement androïde (répartition des masses grasses au niveau abdominal). Comme dans la population générale, l'obésité androïde favorise l'insulino-résistance, c'est-à-dire que le pancréas doit sécréter d'importantes quantités d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme et maintenir une glycémie normale. Cette insulino-résistance entraîne progressivement une diminution de l'utilisation du glucose par les muscles. De plus, l'obésité androïde conduit à une production accrue d'acides gras libres (par phénomène de lipolyse) qui génère au niveau du foie une

synthèse importante de glucose (néoglucogenèse hépatique). Tous ces mécanismes concourent à augmenter petit à petit la glycémie jusqu'à la survenue d'un diabète de type 2.

La prévention de cet état passe par un régime adapté, et la pratique d'activités physiques régulières. La surveillance du poids et de l'indice de masse corporelle est primordiale pour prévenir l'apparition du diabète de type 2. La surveillance biologique passe par la réalisation d'une glycémie à jeun annuelle et d'un bilan lipidique complet.

- La **sensibilité aux infections** et les **pathologies ORL** :

Les caractéristiques morphologiques faciales des trisomiques favorisent grandement la survenue d'infections, notamment de l'oreille moyenne, qui évoluent, en l'absence de prise en charge précoce, vers une perte auditive neurosensorielle pouvant conduire à une aggravation de l'handicap. Par exemple, chez les enfants les retards d'acquisition du langage et de la communication sont souvent les causes immédiates d'une surdité, elle-même souvent liée aux problèmes infectieux de l'oreille moyenne. Les personnes trisomiques 21 sont donc plus sensibles aux infections mais n'ont pas de déficit important au niveau de leurs défenses immunitaires. Leur système immunitaire comporte des anomalies, mais celles-ci n'altèrent pas vraiment les défenses contre les agents infectieux (virus, bactéries, etc.). La grande fréquence des infections, et en particulier des affections ORL et respiratoires s'explique alors par différents mécanismes :

-Une première explication peut venir de l'existence d'un reflux gastro-oesophagien qui favorise les otites, les laryngites, les bronchites et autres infections pulmonaires. Il sera alors possible de pallier à cette pathologie en utilisant des traitements médicamenteux (antiacides par exemple) ou bien par une intervention chirurgicale.

-Une seconde explication de la survenue d'infections pourrait être les fausses routes alimentaires qui résultent des troubles de la déglutition et de l'hypotonie musculaire. On pourra utiliser des épaississants pour liquides par exemple, et dans les cas vraiment extrêmes, des sondes gastriques pour l'alimentation du patient.

-Enfin, cela peut venir de la respiration buccale observée chez les malades. En effet, normalement, la respiration est nasale, ce qui permet au nez de filtrer, d'humidifier et de réchauffer l'air avant qu'il parvienne aux bronches. Mais ici l'encombrement des voies nasales est fréquent (comme les rhinites) et les organes lymphoïdes du carrefour aéro-digestif sont souvent mis en cause dans cette pathologie obstructive, gênant le flux d'air dans cette région [64] (les végétations adénoïdes et les amygdales sont très souvent hypertrophiées). Il sera donc conseillé de réaliser des lavages des narines avec du sérum physiologique pour maintenir un environnement sain et dégagé et de pratiquer une amygdalectomie si cela est nécessaire.

La consultation ORL doit être régulière et systématique tout au long de la vie, car les enfants ne présentent habituellement pas de symptômes en lien avec leur otite pouvant alors passer inaperçue (pas de douleur ni de fièvre), hormis une baisse d'audition. Notons enfin, que les otites ont tendance à persister et sont également fréquentes à l'âge adulte (avec les mêmes risques de complications auditives que dans l'enfance).

- Les principales **atteintes orthopédiques** :

L'hypotonie musculaire et l'hyperlaxité ligamentaire exposent à des déformations du rachis cervical, des hanches, des rotules (genoux) et des pieds. Ces déformations, causant des douleurs, tendent à réduire l'autonomie motrice et favoriser l'obésité dès le plus jeune âge. Il est important de les prévenir par de bonnes habitudes de maintien, par la kinésithérapie motrice, voire même par des orthèses et des chaussures adaptées.

De plus, les clichés dynamiques du rachis cervical, à la recherche d'une instabilité altoïdo-axoïdienne, doivent être systématiques, car cette anomalie est fréquente et souvent asymptomatique ; ils sont indispensables avant toute activité physique susceptible d'entraîner des chutes sur la tête.

Enfin une étude a attiré l'attention sur la réduction de la densité osseuse chez l'adulte trisomique 21 (ou ostéoporose), ce qui suggère de veiller aux apports en vitamine D et en calcium chez l'enfant (ainsi qu'une activité physique régulière).

- Les **troubles immunologiques** :

Les personnes trisomiques 21 peuvent développer des maladies auto-immunes, affections qui se traduisent par la production d'anticorps dirigés contre les propres constituants de l'organisme. Ce dysfonctionnement peut, par exemple, être à l'origine d'une thyroïdite de Hashimoto (voir précédemment), d'une maladie cœliaque, d'un vitiligo ou encore d'un psoriasis.

-Ici, nous parlerons uniquement de la maladie cœliaque :

C'est une maladie auto-immune qui à l'origine d'une atrophie partielle ou totale des villosités présentes sur la muqueuse de l'intestin grêle. Elle se traduit par un syndrome de malabsorption digestive provoquant des carences nutritionnelles. Cette maladie est caractérisée par une intolérance au gluten (et non une allergie), protéine que l'on rencontre dans différentes céréales comme le blé, l'orge, le seigle ou l'avoine. La prévalence de la maladie coeliaque chez les personnes atteintes de trisomie 21 varie entre 5 et 15% (soit une prévalence de l'ordre de 40 à 100 fois plus importante que dans la population générale) [59]. La physiopathologie n'est pas clairement établie mais les hypothèses pour expliquer cette fréquence accrue sont basées sur la tendance au vieillissement prématuré de cette

population avec une baisse du fonctionnement des lymphocytes T qui conduiraient à des désordres immunologiques.

On note 2 pics de fréquence d'apparition de cette pathologie : entre 6 mois et 2 ans et entre 20 et 40 ans [65] (ces pics statistiques n'excluent en aucun cas la possibilité d'apparition de la maladie coeliaque à n'importe quel moment de la vie, la vigilance médicale doit donc être maintenue). Ajouté à cela, elle est très largement sous-estimée dans la population trisomique en raison de la difficulté du diagnostic de la pathologie car ses signes peuvent être attribués à la trisomie elle-même. En effet, les symptômes sont variés, inconstants et souvent peu spécifiques [65] : généralement, on observe des troubles du transit digestif, à type de diarrhées, d'une constipation nouvelle chez un sujet qui présentait un transit normal, de ballonnements abdominaux avec douleurs ou encore de vomissements. Mais dans de nombreux cas, les signes digestifs sont absents, et la maladie se déclarera plutôt sous forme d'arthralgies, de perte de poids, de retards d'acquisitions psychomotrices, de pertes des acquis (régressions), de troubles de l'humeur ou du comportement, etc. et tous ces symptômes sont non spécifiques, très subjectifs et extrêmement fréquents dans la population trisomique normale. Notons aussi que la survenue de rashes cutanés de type herpès est liée, dans 75% des cas, à la maladie coeliaque. En cas de crise aigue, on pourra utiliser des corticoïdes.

Le diagnostic de certitude repose donc sur la positivité des anticorps IgA anti-endomysium et des IgA transglutaminase. La biopsie jéjunale confirmera enfin le diagnostic. La suppression du gluten de l'alimentation doit entraîner la baisse des anticorps et la normalisation de la biopsie [59].

La meilleure prise en charge passe par l'éducation du patient et de son entourage. Il faut donner aux parents, ou aux personnes en charge du patient, des fiches de conseils alimentaires et éviter tout apport de gluten dans l'alimentation. Cette observance est contraignante mais indispensable pour éviter les symptômes vus précédemment mais aussi la survenue de pathologies cancéreuses (type cancer tube digestif), même si les patients ont tendance à être épargnés par certaines tumeurs.

- **La pathologie néoplasique :**

La trisomie 21 est la deuxième cause de cancer d'origine génétique chez les enfants de moins de 15 ans [66]. Elle peut exposer au risque de certains cancers quand d'autres sont, au contraire, quasiment absents :

-les cancers (ou tumeurs cancéreuses) sous-représentés dans la trisomie 21 sont : les cancers du sein (chez la femme) et les cancers de la prostate (chez l'homme) ou encore les tumeurs cérébrales.

-les cancers surreprésentés sont : les tumeurs du testicule après la puberté, rétinoblastomes, tumeurs des tissus hématopoïétiques (ganglions), ainsi que les cancers du sang (leucémies) chez les enfants.

Remarque : Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes et l'âge d'apparition est généralement plus précoce que dans la population générale.

Dans un premier temps nous détaillerons succinctement quelques cas de tumeurs solides les plus souvent rencontrées :

-Les lymphomes (tumeurs solides du tissu hématopoïétique comme les ganglions lymphatiques). La baisse classique d'immunité rencontrée dans la trisomie 21 pourrait être une hypothèse de développement de tumeurs de ces organes. Ils représentent 32% des tumeurs solides chez les patients trisomiques 21 (contre 20% dans la population pédiatrique générale). Le pronostic est généralement mauvais.

-Les tumeurs germinales (37% des cas de tumeurs solides chez les trisomiques 21 contre 2 à 4% dans la population générale). La forme la plus courante est celle de l'homme (tératome testiculaire). Le cancer du testicule reste un cancer facilement curable avec un bon pronostic, à condition que son diagnostic ait été fait suffisamment tôt (on recommande une surveillance régulière chez les garçons à partir de 13 ans).

-Le rétinoblastome qui est une tumeur rétinienne (15% des tumeurs solides chez les trisomiques 21 contre 3% dans la population pédiatrique générale). Les premiers signes apparaissent entre 3 et 10 mois. Le traitement préconise la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.

-Nous citerons également les sarcomes (tumeurs se développant au sein des tissus conjonctifs, des muscles, des os ou encore des cartilages), les tumeurs des voies biliaires et les tumeurs du pancréas.

A propos des hémopathies dans la trisomie 21 :

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des lésions néoplasiques du tissu hématopoïétique qui affectent les éléments nobles du sang et de la moelle osseuse (globules blancs, globules rouges et plaquettes). La trisomie 21 est l'une des plus fréquentes anomalies chromosomiques associées à la leucémie. Des études ont montré que le risque de leucémie est multiplié par 10 à 20 chez un enfant trisomique par rapport à son homologue de la population générale [67]. De plus, elles atteignent principalement les enfants dans leur première décennie. Les leucémies sont de deux types, myéloïdes et lymphoïdes :

-concernant les leucémies myéloïdes (ou myéloblastique) : ce sont des hémopathies malignes caractérisées par un blocage médullaire de maturation des lignées myéloïdes

normales avec envahissement progressif de la moelle, du sang et des organes hématopoïétiques par des éléments non matures anormaux appelés myéloblastes. Elles surviennent le plus souvent vers 60-65 ans dans la population générale tandis qu'elles se déclarent plutôt pendant l'enfance dans la trisomie 21 (pic de fréquence vers 3 ans). C'est la leucémie myéloïde aiguë de type 7 (ou LAM7) qui est la plus fréquente.

-concernant la leucémie lymphoïde, il s'agit d'une affection hématologique maligne correspondant à une prolifération médullaire clonale de précurseurs lymphoïdes malins transformés. Elles touchent le plus souvent l'enfant. Même si les leucémies myéloïdes dominent nettement en terme de fréquence, le risque de leucémie aiguë lymphoïde (ou LAL) est également augmenté chez un enfant atteint de la trisomie 21.

- Divers :

**Les troubles sensoriels** : Ils sont généralement constants et ont un impact important dans la vie quotidienne.

-Les troubles auditifs (hypoacousies et surdités) sont très fréquents et souvent impliqués dans les difficultés liées à l'élaboration du langage [59]. Chez l'adulte, la perte auditive se manifestera par une régression des acquis, par des troubles de l'humeur et du comportement. L'audiométrie en champ libre n'est pas toujours possible ; l'étude des potentiels évoqués auditifs nécessite la plupart du temps une anesthésie générale. Il faut parfois se contenter d'un tympanogramme et de l'observation clinique pour diagnostiquer une baisse de l'audition.

-On retrouve également des troubles de la sensibilité notamment proprioceptive, perturbant le contrôle des mouvements du corps et le contrôle tactile. Le seuil de perception de la douleur est augmenté, les réactions à un stimulus douloureux des enfants porteurs de trisomie 21 apparaissent pour des stimuli plus forts et avec un délai plus long que chez les enfants normaux.

-Enfin, les troubles gustatifs et olfactifs affectent l'appréciation des goûts et des odeurs.

**Les troubles ophtalmologiques** et leur surveillance chez l'enfant : A la naissance, des cas de cataractes congénitales sont fréquemment retrouvés. Plus tard, des cataractes acquises, des anomalies de la réfraction oculaire (myopies et hypermétropies), des troubles de l'accommodation, un strabisme, un nystagmus, un kératocôme (dystrophie non inflammatoire de la cornée) ou une sténose des voies lacrymales, font partie des atteintes de l'œil que l'on peut observer à l'adolescence et à l'âge adulte. Les blépharites et les conjonctivites sont également fréquentes.

La surveillance ophtalmologique des individus trisomiques, à tout âge, doit être minutieuse et régulière tout au long de la vie. Les traitements sont mis en route rapidement pour éviter la survenue de ces complications (cécité, infections, etc.).

**Les apnées obstructives du sommeil** sont courantes dès l'enfance. Le diagnostic est clinique (sommeil agité, ronflements nocturnes, grosses amygdales ou grosses végétations, pauses respiratoires observées par les parents) ; en cas de doute, on peut effectuer un enregistrement polygraphique de sommeil (saturométrie).

Le risque de **syndrome de West** (ou maladie des spasmes en flexion). Cette forme d'épilepsie, particulièrement fréquente [68], survient chez certains individus dans la première année de vie. En cas de retard du diagnostic, et donc de prise en charge, on s'expose au risque d'une résistance au traitement et à de graves séquelles cognitives ou comportementales. Malheureusement le diagnostic est parfois méconnu car les spasmes en flexion peuvent être limités à de petits mouvements de la tête ou des doigts et la perte du contact oculaire, qui peuvent être les seuls signes d'alerte. Il faut donc informer les parents de ces petits signes pouvant être perçus comme anodins pour qu'ils fassent pratiquer un bilan neurologique rapide s'ils surviennent.

**Les troubles dermatologiques** : Entre un an et l'adolescence, il existe une xérose cutanée (sécheresse cutanée importante), souvent diffuse. Les épisodes de pelade (partielle ou totale) sont habituels, suivis d'une repousse, laissant souvent comme séquelles des mèches blanches. Les ongles peuvent avoir un aspect psoriasique avec des stries.

**La reproduction** : La puberté survient au même âge que dans la population générale avec les mêmes caractéristiques. Les filles sont fécondes et les garçons seraient hypofertiles (mais les données objectives manquent). Il est d'usage de prescrire une contraception estro-progestative aux jeunes femmes trisomiques, on sera attentif au risque de pathologies thrombotiques qui en dépendent. Des pubertés précoces se voient aussi chez les personnes trisomiques 21: il est important de les dépister et de les traiter afin d'éviter une trop petite taille définitive. La ménopause survient à un âge, en moyenne, plus précoce chez les femmes porteuses de trisomie 21.

Conclusion :

→La plupart de ces pathologies abordées dans ce chapitre seront complétées lorsque nous parlerons du suivi médical des personnes trisomiques 21 tout au long de leur vie (voir chapitre suivant).

## ➤ Le vieillissement et la fin de vie de la personne trisomique 21

- Introduction :

L'évolution favorable de l'espérance de vie atteint toute les populations des pays qui ont les moyens de fournir un système de santé efficace. Concernant les personnes porteuses de la trisomie 21, leur espérance de vie a nettement augmenté ces dernières décennies grâce notamment aux progrès de la médecine. En effet, elle est conditionnée par l'existence de multiples malformations et complications que nous avons évoquées. Aujourd'hui, la durée de vie a considérablement augmenté grâce aux thérapeutiques modernes, aux vaccinations et à la chirurgie cardiaque. Cependant, les conditions de vie vont être différentes car les malades sont, pour la plupart, affectées d'un vieillissement précoce [69].

- Quelques chiffres :

L'espérance de vie des individus trisomiques 21 est en général plus courte que dans la population normale, elle est de 55 à 60 ans en fonction des études [69] [70] [71] [72]. (Remarque : elle était de 12 ans en 1947 et seulement de 54 ans en 1970).

Mais chez le sujet âgé, la possibilité d'un vieillissement accéléré anormal et d'une régression intellectuelle existent. En effet, une étude a montré que les déficits fonctionnels et cognitifs sont amplifiés, passée la cinquantaine, par rapport à la population générale [73]. Une grande proportion de sujets trisomiques 21 développe une démence particulière type maladie d'Alzheimer qui est dépendante de l'âge. Différentes études ont cherché à déterminer la prévalence de la démence de type Alzheimer parmi les personnes trisomiques 21 en fonction de leur âge, mais les chiffres sont souvent différents d'une étude à l'autre. Ces écarts au niveau des pourcentages dépendent notamment des techniques utilisées pour mesurer le niveau de la démence ou encore du type de personnes ciblées, de leur âge et de leur environnement social. Le diagnostic de démence est donc particulièrement difficile à réaliser pour les médecins, d'autant plus que les symptômes engendrés sont souvent ceux d'un déclin cognitif, attribués à la maladie elle-même.

En dessous de 30 ans, le risque de démence est faible puisque la prévalence est de 0 à 4%. Entre **35 et 49 ans**, la prévalence atteint environ **8%**, elle augmente considérablement par la suite puisqu'elle atteint **55% entre 50 et 59 ans**, puis presque **75% au-delà de 60 ans** (ces chiffres ont été estimés à partir d'une population trisomique vivant en institution, lieu de vie classique des individus au-delà de 40 ans [74]).

Les statistiques contrastent fortement avec la maladie d'Alzheimer dans la population générale puisque les études estiment que 14% des sujets de plus de 65 ans en sont atteints [75].

- Physiopathologie de la démence de type d'Alzheimer dans la trisomie 21 :

La maladie d'Alzheimer et le syndrome de Down ont beaucoup de **ressemblances au niveau de la physiopathologie**. En effet, des études neuro-physiopathologiques ont montré des caractéristiques communes entre le cerveau des patients atteints d'Alzheimer et celui des patients trisomiques 21. Ces caractéristiques sont représentées par l'**atrophie corticale** et sous-corticale (mort neuronale progressive), la **dégénérescence neurofibrillaire**, les **plaques séniles** et l'**amylose vasculaire cérébrale** [75]. De plus, des études récentes ont montré l'existence de formes familiales de maladie d'Alzheimer précoce, caractérisées par des anomalies du chromosome 21 (duplication en tandem d'un gène App sur le chromosome 21) chez des personnes non porteuses de trisomie 21.

A partir de l'âge de 40 ans, on observe chez les personnes trisomiques 21 des **modifications de la structure cérébrale** avec une production exagérée d'une protéine anormalement phosphorylée (la protéine Tau) et des dépôts de protéines amyloïdes formant des plaques séniles au niveau des artères de petits calibres (amylose vasculaire cérébrale ou plaques amyloïdes) [76]. Ces modifications concernent le cerveau de tous les individus atteints du syndrome de Down mais l'évolution vers la maladie d'Alzheimer ne se ferait que dans 50% des cas selon certains chercheurs [74]. En d'autres termes, tous les trisomiques vieillissants, déments ou non, présenteraient des caractéristiques physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi, certains auteurs estiment que ces particularités feraient des individus trisomiques 21 des modèles pour la connaissance de cette démence.

- Quels sont les causes et les mécanismes ?

L'apparition d'une maladie de type Alzheimer, à la fois chez des individus trisomiques 21 et chez les personnes normales, aurait une **origine génétique** puisqu'il existe un **gène App** situé sur le chromosome 21 qui est en rapport avec le développement de la démence [77].

→Ainsi, l'origine chromosomique et génétique de cette grande incidence de maladie de type Alzheimer chez la personne trisomique 21 tient probablement à la surexpression de matériel génétique issu du chromosome 21. En effet, les études montrent que cette anomalie provoque une surexpression de protéines précurseurs  $\beta$ -amyloïdes ( $\beta$ -APP), qui sont codées par le gène App, lui-même situé sur ce chromosome 21 surnuméraire. Ce précurseur sera clivé par une  $\alpha$  sécrétase qui engendrera des peptides amyloïdes (dimères amyloïdes A  $\beta$ 42 et A  $\beta$ 41) modifiés qui vont s'accumuler sous forme de plaques amyloïdes et ces dernières vont à leur tour perturber l'activité synaptique et en particulier les circuits cholinergiques [78]. En effet, l'agrégation des dimères amyloïdes dans le cerveau des personnes ayant une maladie d'Alzheimer a montré qu'elle affectait assez fortement la plasticité synaptique au niveau des synapses excitatrices en bloquant la LTP (Long Term Potentialisation) [79].

Dans la population générale, ces dépôts débutent vers l'âge de 65 ans alors que chez les personnes trisomiques 21 ils commencent vers 30 ans, d'où la survenue précoce des symptômes de la démence de type Alzheimer.

→De plus, la protéine  $\beta$ -APP, qui est surexprimée dans la trisomie 21, participe également à altération du développement du cerveau des malades. Il a été suggéré que la surexpression de  $\beta$ -APP pouvait aboutir à une augmentation de la voie de signalisation Notch, laquelle joue un rôle centrale dans la différenciation des neurones et des cellules gliales, en régulant notamment la prolifération de précurseurs neuronaux pendant le développement embryonnaire et à l'âge adulte [80]. Ce qui engendre des troubles de la neurogénèse (et atrophie corticale) à la fois dans la trisomie 21 et dans la maladie d'Alzheimer participant à la survenue d'une déficience intellectuelle.

→Enfin, on a évoqué précédemment qu'il y avait une dégénérescence neurofibrillaire dans le cerveau des patients. Cette anomalie est causée par une phosphorylation excessive de la protéine Tau par une protéine, la DYRK1A qui est codée par un gène particulier situé lui aussi sur le chromosome 21, le **gène Dyrk1A**. La surexpression de ce dernier provoque une hyperphosphorylation de la protéine Tau dans le cerveau, qui va s'accumuler et empêcher la bonne transmission synaptique à cause de la formation de neurofilaments anormaux (dégénérescence neurofibrillaire) [81].

Remarque : la surproduction de la protéine  $\beta$ -APP provoque également une inhibition d'une calcineurine qui va être à l'origine de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Les implications du gène App et de sa protéine  $\beta$ -APP sont donc aussi retrouvées dans la dégénérescence neurofibrillaire.

- Quels sont les symptômes ?

Le cerveau des patients porteurs de trisomie 21 vieillit mal en général. Passé l'âge de 30 ans, les capacités intellectuelles subissent un déclin progressif, quasiment constant. Les premiers symptômes n'apparaissent en général pas avant l'âge de **35 à 40 ans** (certainement compensés par les activités socioprofessionnelles) et l'évolution sera dès lors plus rapide [82]. En général, la démence commence par atteindre la mémoire visuelle (troubles de l'orientation spatiale), puis les capacités d'apprentissage, viennent ensuite les troubles du langage (articulation et reconnaissance des mots) et du comportement (effets négatifs sur les activités sociales et les capacités relationnelles de la personne), plus tard, les atteintes de la marche sont observées ainsi que des anomalies sphinctériennes (surtout l'incontinence urinaire) ou des troubles du sommeil. La pathologie démentielle des trisomiques 21 atteint surtout les femmes, mais les hommes sont également largement concernés.

- Quelle est sa prise en charge médicale ?

Du fait des ressemblances phénotypiques évidentes entre la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21, et l'origine génétique de ces deux pathologies, l'utilisation de certaines molécules pharmacologiques déjà connues dans la maladie d'Alzheimer a semblé être, de prime abord, une solution thérapeutique évidente. Nous détaillerons ces molécules actives dans un prochain chapitre, notons simplement que leur efficacité semble tout à fait minime.

Les stratégies thérapeutiques sont basées sur l'utilisation :

- de composés anti-déficit cognitif (antioxydants, vitamines E et C, galantamine ou encore facteurs de croissance neuronaux stimulant la neurogénèse),
- d'inhibiteurs du clivage de la protéine  $\beta$ -APP (anticorps monoclonaux),
- de la vascularisation du cerveau (inhibiteurs cholinestérasiques, galantamine),
- etc.

→ Peu d'amélioration ont été notées à ce jour.

La base du traitement repose essentiellement sur le maintien de la **stimulation des patients** par la kinésithérapie motrice et la poursuite de la prise en charge orthophonique sur le déclin du langage. L'intérêt de maintenir à un niveau optimal les différentes acquisitions scolaires, cognitives, intellectuelles et motrices tout au long de la vie (poursuite des rééducations), permet de diminuer la pente du déclin des fonctions supérieures. La vie en institution, par l'entourage de professionnels dont elle bénéficie, est le lieu de vie idéal pour la stimulation intellectuelle du patient. En effet, la prise en charge précoce des troubles du comportement y est de meilleure qualité que celle obtenue chez un patient vivant à domicile, dans un entourage souvent dépassé par la brutalité d'installation et l'intensité de la symptomatologie de la maladie (incompétence de la famille face à cette pathologie).

#### Conclusion générale sur les complications médicales et le surhandicap dans la trisomie 21 :

L'évocation de tous ces risques médicaux ne doit pas faire peur aux familles car la plupart des patients ne présenteront pas la totalité de ces problèmes. Mais elle montre l'importance d'une **surveillance médicale régulière** à chaque étape de la vie.

### 1.2.2.3. La déficience intellectuelle

#### ➤ Introduction :

La trisomie 21 est la principale cause de déficience intellectuelle d'origine génétique au monde (30% des cas de déficience intellectuelle au total). Des anomalies anatomiques, des dysfonctionnements métaboliques, des défauts et désordres structuraux que l'on rencontre dans l'organisme sont à l'origine de cette déficience. Même si cette anomalie est la première maladie génétique clairement identifiée (en 1959, par la Pr Jérôme Lejeune et associés), ce n'est que récemment, et grâce aux analyses phénotypiques entreprises sur des modèles de souris génétiquement modifiées, que l'on a pu commencer à comprendre comment la trisomie 21 pouvait avoir un impact sur la fonction cognitive. L'article de Andrea Contestabile et Fabio Benfenati, « *Communication break-down: From neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome* » (2010), décrit l'ensemble des connaissances actuelles sur ce sujet [83].

Le terme de déficience intellectuelle est très large, il peut rassembler à la fois des performances spatio-temporelles basses, des performances réduites en apprentissage, des difficultés pour résoudre des problèmes, des défauts de la mémoire et du langage, des troubles de l'attention, des atteintes locomotrices, qui, réunis, troublent à des degrés divers le développement et la vie des malades.

Il y a deux processus majeurs qui peuvent altérer les performances intellectuelles des personnes porteuses de trisomies 21 :

**-la déficience constitutionnelle** (toujours présente) : les troubles du métabolisme cérébral (troubles biochimiques) et de la neurogénèse (troubles anatomiques) vont entraîner un retard du développement neuronal et des perturbations dans le cerveau qui vont entraîner une déficience intellectuelle.

**-la déficience acquise mais non systématique** : une dégénérescence neuronale qui est un vieillissement pathologique précoce dépendant de l'âge (ou démence de type « Alzheimer »).

Dans ce chapitre nous parlerons uniquement des troubles constitutionnels (métaboliques et anatomiques) caractérisant les patients trisomiques 21.

Remarque : Le vieillissement pathologique précoce est la cause d'une complication très largement représentée chez la population trisomique 21 mais qui n'est pas systématique, il s'agit d'une forme de démence de type « Alzheimer ». Nous avons déjà développé cette complication précédemment, à ce niveau nous pouvons simplement préciser que les troubles observés dans la maladie d'Alzheimer sont semblables à ceux retrouvés dans la

déficience intellectuelle des personnes trisomiques 21. Un lien entre ces deux pathologies semble être évident pour quelques chercheurs et a donc poussé certains d'entre eux à développer des voies de recherche thérapeutique pour traiter la déficience intellectuelle en utilisant des molécules déjà existantes dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'étude et la compréhension des mécanismes mis en jeu dans la maladie d'Alzheimer seraient donc des pistes très intéressantes dans l'approche thérapeutique de la trisomie 21 (voir chapitre suivant).

➤ **La déficience constitutionnelle neuronale responsable de la déficience intellectuelle :**

- Des anomalies neuroanatomiques ou anomalies structurelles :

Des anomalies d'ordre structurel sont clairement identifiables dans les structures nerveuses du cerveau des malades. Ces atteintes concernent notamment la taille de diverses régions ayant une fonction spécifique dans les capacités intellectuelles, mais aussi le nombre et la morphologie des neurones qui les composent.

En effet, des observations post-mortum (autopsies) et volumétriques (IRM, ultrasons, scanner, pet scan...) ont montré que le **volume total du cerveau** des patients était réduit (plus de 20% du volume par rapport à la normale) [84] [34] [85]. Cette réduction de volume apparaît dès la période embryonnaire et se poursuit en postnatal et jusqu'à l'âge adulte [85] [86]. Certaines régions sont disproportionnellement réduites par rapport à la population générale, notamment le **cervelet**, le **cortex frontal et temporal**, l'**amygdale** ou encore l'**hippocampe** [87] [88]. Il a également été trouvé une significative diminution des **densités neuronales** (c'est-à-dire du nombre de neurones), une réduction du **nombre de synapses** et une atrophie des **ramifications dendritiques** apparaissant dès la neurogénèse in utero (entre la 17<sup>ème</sup> et la 21<sup>ème</sup> semaine de la vie fœtale) [89]. Cependant, la croissance et la différenciation des cellules dendritiques sont préservées.

Un lien direct de cause à effet peut donc être établi : les diminutions de la taille des structures du cerveau, du nombre de synapses et du nombre de neurones seraient très probablement des causes de la déficience intellectuelle chez les personnes trisomiques 21. Prenons l'exemple de l'hippocampe et du cervelet qui sont deux structures importantes ayant des rôles fonctionnels précis dans les capacités intellectuelles :

→ Il semblerait qu'une microstructure de l'hippocampe serait responsable de certains symptômes cognitifs chez des souris trisomiques (les souris Ts65Dn), et a fortiori chez les personnes trisomiques 21, comme par exemple un déficit de la mémoire explicite à long terme (impliquant les capacités de stockage d'informations à long terme) [48] [47].

→La mémoire à court terme serait associée au cervelet. Cette aire semble être préférentiellement affiliée aux aptitudes locomotrices (c'est-à-dire la marche, le saut à la corde, la nage, le retournement sur le dos,...) et à l'apprentissage du langage (comme l'articulation des mots par exemple) [90]. Le cervelet et ses connexions externes avec le cortex et les composantes du système limbique, joueraient donc un rôle essentiel dans la performance des fonctions intellectuelles comme l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage du langage, le contrôle de l'exécution ou encore l'émotion [91].

D'autres perturbations existent mais elles sont encore à ce jour mal comprises. Il s'agit des anomalies des connexions nerveuses.

- Des anomalies des connexions nerveuses ou anomalies de la « plasticité synaptique » :

Quelques rappels :

Toutes les informations nerveuses circulent dans l'organisme sous forme de messages électriques (ou potentiels d'action) régulés par les **neurones**. Ces neurones sont des cellules spécialisées du système nerveux qui permettent la transmission et le traitement de l'information. Ils communiquent entre eux par l'intermédiaire de connexions appelées **synapses** (voir ci-dessous, figure 7). Ainsi, tous les neurones peuvent s'organiser en réseau pour répondre de façon adaptée à des stimuli. Au fil de la vie, ces réseaux neuronaux vont permettre au cerveau de mémoriser des situations afin de pouvoir y répondre plus efficacement (c'est la « plasticité synaptique », nous en reparlerons plus tard dans l'exposé) :

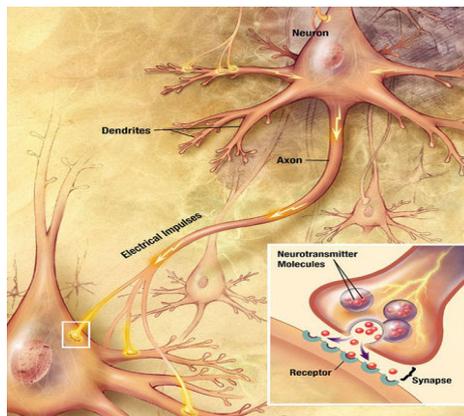


Figure 7 : Dessin d'un neurone et d'une synapse

Sources (dessin d'après [www.wikipédia.org](http://www.wikipédia.org) consulté le 23 Mai 2013)

Le neurone est constitué d'une arborisation dendritiques (principales structures réceptives), d'un corps cellulaire (au centre du neurone), et d'axones qui transmettent l'information à d'autres neurones par l'intermédiaire des synapses (voir ci-après, figure 8).

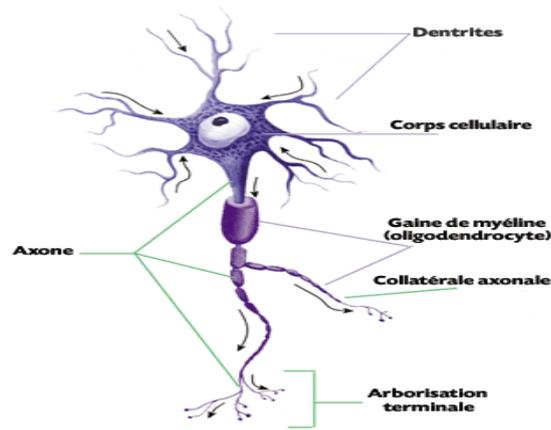


Figure 8 : Constitution d'un neurone

Sources (d'après <http://www.rvd-psychologue.com/images/neurofeedback/neurone.gif>)

Au niveau des synapses (de la fente synaptique plus précisément), des messagers chimiques (neurotransmetteurs) vont intervenir pour permettre la transmission du message électrique d'une cellule à l'autre (voir figure 7).

Les mécanismes des synapses : L'activité de ces synapses peut se moduler, c'est ce que l'on appelle la « plasticité synaptique ». Par conséquent, la plasticité synaptique traduit l'efficacité des communications inter-neurales qui est mesurée par des mesures électrophysiologiques (enregistrements des flux ioniques au sein de la cellule). Elle correspond aux modifications morphologiques, chimiques et fonctionnelles qui interviennent au cours du temps au niveau de la synapse. Des observations montrent que les synapses semblent évoluer avec le temps, certaines disparaissent, d'autres se créent mais toutes se modifient et tendent soit à renforcer soit à affaiblir la communication entre deux neurones. Ainsi on peut penser naturellement que la plasticité serait à la base des processus d'apprentissage et de la mémorisation.

→ Une problématique se pose alors : une **altération de la plasticité synaptique** pourrait-elle être une autre cause de la déficience intellectuelle ?

La majorité des travaux menés sur la plasticité synaptique sont basés sur le postulat de Hebb (1949) qui a proposé que lorsqu'un neurone prend part de façon répétée à l'activation d'un autre neurone, l'efficacité des connexions entre ces neurones est augmentée. Depuis, les manifestations de la plasticité (qui font l'objet d'études intensives) sont :

- la LTP (Long Term Potentialisation) qui représente une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique à long terme,

- la LTD (Long Term Depression) qui correspond cette fois-ci à une diminution de l'efficacité de cette transmission synaptique à long terme.

Ces manifestations seraient à la base du processus mnésique (performances de la mémoire).

Conclusion : Des dysfonctionnements au niveau des synapses pourraient expliquer la perturbation de la transmission de l'influx nerveux et donc les perturbations du fonctionnement intellectuel mettant en jeu ce système.

→ Par conséquent, des altérations de ces connectivités synaptiques seraient une autre cause de la déficience intellectuelle des patients (en plus des anomalies anatomiques).

- Des défauts de myélinisation des axones et diminution de la synaptogénèse :

A la naissance, le nouveau-né atteint d'une trisomie 21 présente des défauts de myélinisation à lesquels s'ajoute une morphologie neuronale anormale (voir précédemment). Au cours des premières années de la vie et pendant l'enfance, les expansions dendritiques se raccourcissent de façon trop prononcée, le nombre et la forme des épines dendritiques (ou arbres dendritiques) deviennent inconstants et la synaptogénèse devient déficitaire [92]. Toutes ces altérations vont se maintenir à l'adolescence et pendant la vie adulte et participeraient grandement au processus de la déficience intellectuelle.

#### ➤ **Les causes génétiques de la déficience constitutionnelle neuronale :**

On sait maintenant que des anomalies neuroanatomiques seraient, entre autres, responsables de la déficience intellectuelle chez les personnes trisomiques 21. En effet, très tôt dans la formation du fœtus, une hypoplasie cellulaire (diminution du nombre de cellules neuronales) se met en place dans le développement neuronal [93]. Mais quelle est l'origine de la diminution de la neurogénèse ?

-Il a été montré que le chromosome 21 surnuméraire va affecter le cycle cellulaire des précurseurs neuronaux spécifiques pendant la vie fœtale (les neuroblastes). Cette atteinte va toucher la phase G2 du cycle, qui sera prolongée ce qui va entraîner une diminution du nombre de neurones différenciés [94]. Une **altération de la maturation des neurones** dans le cerveau est donc retrouvée.

-D'autre part, la présence d'un chromosome 21 en plus peut être responsable d'une modification du programme de mort cellulaire (ou **apoptose**) dans l'hippocampe des fœtus trisomiques 21 [93]. Tout cela contribue encore à une diminution du nombre de cellules nerveuses dans le cerveau des malades.

→ Donc la cause génétique serait certainement responsable de l'altération de la neurogénèse et de l'apoptose anormale qui entraineraient une diminution de la densité

cellulaire (neuronaux et dendritiques), une réduction du nombre de connexions nerveuses et aussi, par conséquent, de la taille des différentes aires du cerveau. La diminution de la neurogénèse se poursuivrait ensuite à l'âge adulte et affecterait les capacités cognitives des malades (diminution des performances dans l'apprentissage, atteinte de la mémoire, troubles du langage, perturbations locomotrices).

Pour conclure, discutons sur une hypothèse : la présence d'un chromosome 21 surnuméraire et donc, par conséquent, d'un certain nombre de gènes en plus, serait elle à l'origine de nombreux désordres métaboliques (ou biochimiques) ?

En effet, la surexpression de certaines protéines spécifiques issues de ces gènes serait responsable de différents phénomènes au niveau du métabolisme de l'organisme et notamment au niveau du système nerveux [14]. Ces processus protéiques pourraient par exemple provoquer une activation excessive (potentialisation) ou bien une inactivation (inhibition) de certains systèmes, ils pourraient aussi inhiber certains facteurs de croissance neuronaux ou encore perturber certaines hormones actives sur les cellules nerveuses. Toutes ces pistes sont très intéressantes car elles soumettent une hypothèse selon laquelle un gène spécifique va engendrer la synthèse d'une protéine particulière qui va agir sur les cellules nerveuses et des voies de transmissions nerveuses précises (à ce dernier propos, les scientifiques pensent notamment aux voies qui impliquent des neurotransmetteurs cholinergiques, glutamatergiques ou GABAergiques) [15].

L'objectif de la compréhension des mécanismes mis en jeu dans la déficience intellectuelle de la trisomie 21 est évidemment d'élaborer des traitements pharmacologiques pour traiter la déficience intellectuelle de la trisomie 21. Ces traitements pouvant agir sur différents niveaux du dysfonctionnement observé (voir organigramme général sur les stratégies thérapeutiques, partie 3.3).

## 1.3. Diagnostic prénatal de la trisomie 21

Le diagnostic prénatal (au sens large) de la trisomie 21 s'est développé depuis une quarantaine d'années et recouvre l'ensemble des pratiques tendant à établir l'état de santé du fœtus par des moyens autres que le seul examen clinique de la femme enceinte. Il s'intègre soit dans un cadre de **dépistage** (s'adressant à des femmes et des couples sans risque particulier identifiable a priori), soit dans un cadre de **diagnostic proprement dit** et dans ce cas, il concernera des couples chez qui un risque élevé est identifié. Ce risque peut être connu d'emblée du fait de l'histoire familiale ou identifié en cours de grossesse à la suite d'un test de dépistage.

Dans un premier temps, nous parlerons du dépistage prénatal ; nous aborderons ensuite le diagnostic prénatal proprement dit ; enfin, nous discuterons d'une nouvelle stratégie de dépistage qui est le diagnostic prénatal non invasif (DPNNI).

### 1.3.1. Le dépistage prénatal de la trisomie 21

#### 1.3.1.1. Introduction

En France, la trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Elle représente la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique. Les troubles qu'elle engendre sont le principal motif qui pousse les familles à prendre la décision d'une éventuelle interruption médicale de grossesse (IMG). Dans la plupart des pays industrialisés, une politique d'accès au dépistage prénatal systématique a été mise en place. La sensibilité de ce dépistage, c'est-à-dire sa capacité à identifier les fœtus porteurs d'une trisomie 21, s'est progressivement améliorée. Il regroupe un ensemble d'étapes allant de l'information des patientes, sa réalisation, l'annonce de son résultat, à l'éventuel diagnostic et aux différentes issues possibles de la grossesse. S'il s'avère positif, il placera alors la future mère dans une situation complexe, et peut l'amener à faire des choix difficiles.

#### 1.3.1.2. Historique du dépistage prénatal

Le lien entre âge maternel et risque de trisomie 21 a été mis en évidence dès **1909** par Shuttleworth, puis par Penrose en **1933** [6]. Cette relation est à l'origine d'une première forme de dépistage fondé sur l'âge maternel. Jusqu'à la fin des années 70, la naissance d'un bébé porteur de trisomie 21 avait pour conséquence la mise en garde des parents par les médecins du risque élevé de récurrence lors d'une prochaine grossesse. A partir de 1977, avec le développement et la maîtrise de l'amniocentèse, le diagnostic prénatal dès l'âge de

40 ans a été proposé chez ces couples à risque puis, en **1980**, chez les femmes de plus de 38 ans. A l'heure actuelle, depuis **Juillet 2011**, le médecin a l'obligation de proposer à toutes les femmes enceintes un dépistage prénatal de la trisomie 21 (loi n°2011-814 du 7 Juillet 2011 relative à la bioéthique, article L.1131-2 et L.1131-3 du Code de la santé publique).

### **1.3.1.3. Différence entre dépistage prénatal et diagnostic prénatal**

En 1970, l'OMS retient la définition suivante :

« Le dépistage consiste à identifier présomptivement, à l'aide de tests, d'exams ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. ».

Ainsi, il est intéressant de différencier le test de dépistage prénatal par rapport au diagnostic prénatal [96] :

#### Le test de dépistage prénatal :

- est effectué avant le diagnostic,
- est proposé aux personnes apparemment indemnes de la maladie recherchée,
- est pratiqué généralement sur des groupes d'individus à haut risque (mais depuis juillet 2001 il est proposé à toutes les femmes enceintes),
- ne constitue pas une aide à la décision thérapeutique car il a un niveau d'incertitude important.

#### Le diagnostic prénatal :

- est éventuellement utilisé en seconde ligne après un test de dépistage,
- est appliqué aux personnes présentant des troubles définis,
- est essentiellement individuel,
- doit donner une certitude diagnostique,
- peut déboucher, selon le résultat, sur une décision d'interruption médicale de grossesse (IMG).

#### 1.3.1.4. Objectifs du dépistage prénatal de la trisomie 21

##### ➤ But

Le dépistage prénatal consiste à évaluer un « risque » (ou un « calcul de risque ») pour le fœtus d'être porteur de trisomie 21 pour la grossesse en cours. Si la mère le souhaite, il s'agit de réaliser des examens pendant la grossesse dont les résultats classeront le fœtus en deux catégories : risque « faible » ou risque « élevé » d'être porteur de trisomie 21. Ainsi, les progrès médicaux ont permis d'identifier différents éléments pour calculer ce risque pour le fœtus : il s'agit des **facteurs de risque**.

Deux types d'examens peuvent être réalisés :

- une prise de sang de la femme enceinte (prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie),
- une échographie du fœtus.

Ils sont complémentaires, non obligatoires et sans risque pour la grossesse [97].

##### ➤ Les trois facteurs de risque

- L'âge maternel :

Plus une femme est âgée, plus le risque de trisomie 21 pour le fœtus est élevé, ceci de manière exponentielle [28] [14] :

- vers 20 ans il est de 1 naissance pour 2000,
- il passe à 1 naissance sur 900 à partir de 30 ans,
- puis 1/380 à 35 ans,
- puis 1/200 à 38 ans,
- puis, 1/100 à 40ans,
- 1/30 à 45 ans et plus.

(Ces chiffres proviennent du site internet [www.fait21.org](http://www.fait21.org) >rubrique s'informer>la trisomie 21, consulté le 15 mai 2013).

Ci-dessous, le graphique montre l'augmentation du pourcentage de risque de donner naissance à un enfant porteur de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel :

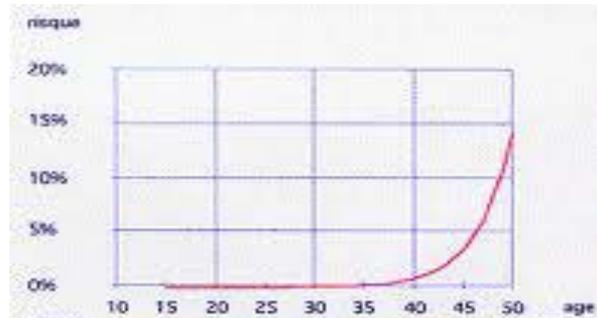


Figure 9 : Risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel

Sources (d'après <http://atlasgeneticsoncology.org>)

Cependant, le dépistage par l'âge maternel seul, ne permet de dépister qu'environ 30% des fœtus atteints de la maladie. Cette limite du dépistage fondé sur l'âge maternel a donc motivé le développement de nouvelles méthodes de détection des grossesses à risque élevé de trisomie 21.

- L'échographie obstétricale :

Trois échographies sont pratiquées chez toutes les femmes enceintes (12 SA, 22 SA, 32 SA). Ces échographies ont pour but de vérifier le bon développement de l'enfant, la normalité du placenta, du liquide amniotique et de la vascularisation fœtale. Au cours de ces échographies, qui sont de véritables examens médicaux, le médecin échographiste examine toutes les parties du corps de l'enfant et tous ses organes afin de rechercher d'éventuelles malformations fœtales.

-La **mesure de la « clarté nucale »** à l'échographie du **1<sup>er</sup> trimestre** :

La clarté nucale correspond à l'espace sous-cutané situé entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus. La mise en évidence d'une **hyperclarté nucale** au cours de l'échographie du premier trimestre (entre 12 SA et 14 SA) est un marqueur d'anomalies chromosomiques fœtales et particulièrement de trisomie 21 [98] [99].

Remarque : on établit un score de Herman et la mesure de la clarté nucale est prise en compte pour le calcul de risque si le cliché obtient un score supérieur ou égal à 5 [100].

Ci-dessous, l'image d'une échographie montrant une hyperclarté nucale d'un fœtus atteint de trisomie 21 :



Figure 10 : Hyperclarté nucale à l'échographie

Sources (d'après <http://www.chu-stetienne.fr/Reseau/Reseau/CPDPN/Images/ClarteNucale1.jpg>, consulté le 13 mars 2013)

La mesure de la clarté nucale permet à elle seule une détection d'environ 60% des fœtus atteints, mais ce pourcentage indique que le risque de trisomie 21 n'est pas certain. En effet, l'examen du caryotype peut être tout à fait normal ou bien mettre en évidence une autre anomalie chromosomique que la trisomie 21. A l'inverse, la disparition de l'épaisseur de la nuque à l'échographie suivante peut être observée, alors que le fœtus est atteint effectivement de trisomie 21. Enfin, dans certain cas, l'épaisseur de la nuque peut être normale à l'examen alors que le fœtus est porteur de l'anomalie chromosomique à laquelle nous nous intéressons.

→ La mesure de la clarté nucale est donc un assez bon marqueur de facteur de risque pour le fœtus d'être porteur de trisomie 21 mais il n'est pas suffisant.

Remarque : une corrélation entre l'âge maternel et la mesure de la clarté nucale peut être retenue. En effet, l'association de ces deux marqueurs permet de dépister plus de 70-75% des fœtus trisomiques 21 [101].

Le graphique ci-après, met en évidence la pertinence de la mesure de la clarté nucale en fonction de l'âge des grossesses maternelles : plus l'âge maternel est élevé, plus le risque pour le fœtus d'être atteint de trisomie 21 est grand et plus la mesure de sa clarté nucale est importante :

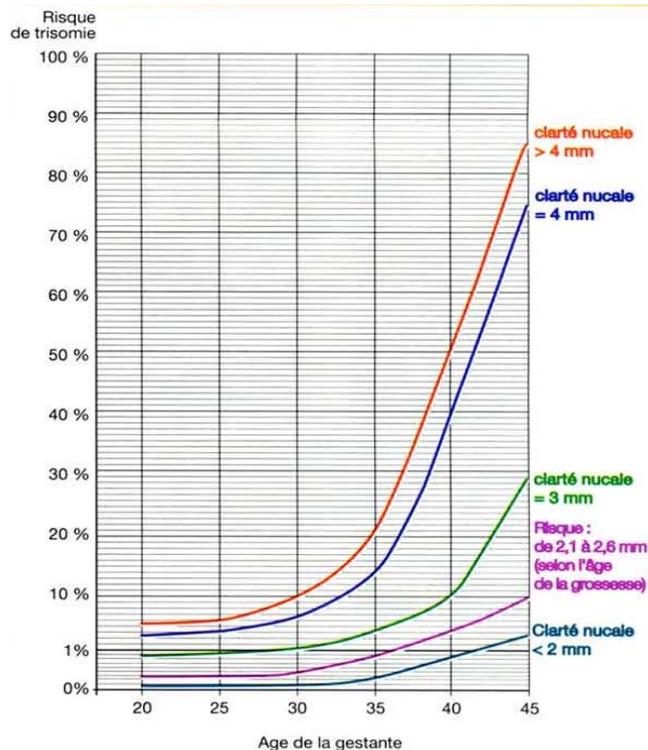


Figure 11 : Risque de trisomie 21 chez un fœtus en fonction de l'âge maternel et de la clarté nucale

Sources(<http://www.svt.ac-versailles.fr/archives/docpeda/actpeda/lycee/trisomie/trisomie/T21-12avril07/risquetri21CN.jpg>)

-La mesure d'autres anomalies à échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre :

Tout au long de la grossesse, les échographies permettent également de repérer des **anomalies majeures** : malformations cardiaques (malformation du canal atrio-ventriculaire), rénales ou digestives (atrésie duodénale, imperforation anale), qui sont très évocatrices d'anomalies chromosomiques, en particulier de trisomie 21.

De plus, l'échographie morphologique du 2<sup>ème</sup> trimestre permet de dépister des **anomalies mineures** : malformations de la face (profil un peu plat, os du nez court, protrusion de la langue) ou des extrémités (anomalies des mains et des doigts, longueur des fémurs trop faible) ou encore une trop grande densité du contenu intestinal par exemple.

Cependant, un certain nombre d'enfants trisomiques 21 naissent au terme d'une grossesse normale sur le plan échographique.

- Les marqueurs sériques :

La découverte de marqueurs biochimiques et leur mesure durant la grossesse a permis d'offrir à toutes les femmes enceintes un test biologique de dépistage prénatal de la trisomie 21. Ces marqueurs sont des protéines présentes dans le sang maternel, que l'on peut doser, et dont les taux vont varier en présence d'un fœtus porteur de trisomie 21. Le dosage

s'effectue au 2<sup>ème</sup> trimestre, et maintenant dès le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, en fonction des marqueurs biochimiques.

Les marqueurs sériques **de 2<sup>ème</sup> trimestre** sont interprétables entre la 15<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée :

-*L'alpha-fœtoprotéine (AFP) :*

L'alpha-fœtoprotéine est une hormone présente dans le sang maternel au cours de la grossesse. Elle est sécrétée par les cellules du foie et de l'intestin du fœtus et est éliminée dans le liquide amniotique par les urines du fœtus puis réabsorbée dans le sang maternel. Son taux augmente régulièrement jusqu'à la 30<sup>ème</sup> semaine de la grossesse.

→En présence d'un fœtus atteint de trisomie 21, le taux d'AFP sérique maternel est inférieur à la valeur normale.

-*La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) :*

En 1987, on a mis en évidence une élévation des taux sériques de l'hormone choriogonadotrope (hCG), sécrétée par le tissu endocrine placentaire, chez les femmes enceintes [102]. Cette hormone est synthétisée par le syncytiotrophoblaste. Au cours d'une grossesse normale, le taux d'hCG est décelable dès le 10<sup>ème</sup> jour après la fécondation, il augmente fortement jusqu'à la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse, puis diminue et se stabilise entre la 20<sup>ème</sup> semaine et la fin de la grossesse.

→Les femmes enceintes portant un fœtus atteint de trisomie 21 présente un taux anormalement élevé d'hCG dans le sang. (Remarque : différents paramètres font aussi faire varier le taux d'hCG en dehors de la trisomie 21 comme le sexe du fœtus ou encore une hypertension artérielle maternelle).

-*L'oestriol non conjugué (uE3) :*

En 1988, on a montré une diminution des taux sérique d'oestriol non conjugué (uE3) chez la mère dans le cas d'une grossesse trisomique 21 [102]. Il s'agit d'une hormone stéroïde sécrétée par la surrénale fœtale.

→Le taux sérique maternel diminue en cas de trisomie 21.

Depuis la fin des années 1990, d'autres marqueurs sériques sont dosables au cours du **1<sup>er</sup> trimestre** de grossesse. Ils sont interprétables avant la 15<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (entre 11 et 14 SA) [103] :

-La sous fraction  $\beta$ hCG libre :

Cette protéine issue de l'hCG est sécrétée par le syncytiotrophoblaste du fœtus. La concentration sanguine de la chaîne  $\beta$  libre de l'hCG augmente jusqu'à la 10<sup>ème</sup> semaine dans les grossesses normales puis diminue régulièrement jusqu'au terme [104].

→ Dans le cas des grossesses trisomiques 21, les taux de cette hormone, au cours du premier trimestre, sont significativement augmentés.

-La Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) :

Cette glycoprotéine est synthétisée par le syncytiotrophoblaste et les cellules déciduales du fœtus [105].

→ Le taux sérique maternel de la PAPP-A est plus faible en cas de fœtus trisomiques 21 [106].

Ci-dessous, un tableau qui résume les différents marqueurs pouvant engendrer des facteurs de risque de naissance d'un enfant porteur d'une trisomie 21 :

Tableau 2 : Les différents marqueurs pour le dépistage de la trisomie 21

<b>Différents marqueurs pour le dépistage de la trisomie 21</b>	
Marqueurs	Facteur de risque
<b>Maternel</b>	
Âge maternel	Augmente avec l'âge
<b>Marqueurs sériques</b>	
Alpha foetoprotéine	Diminue au second trimestre
hCG total	Augmente au second trimestre
Oestriol non conjugué	Diminue au second trimestre
$\beta$ -hCG libre	Augmente au premier trimestre
PAPP-A	Diminue au premier trimestre
<b>Marqueur échographique principal de premier trimestre</b>	
Clarté nucale	Hyperclarté nucale

### 1.3.1.5. Combinaison des facteurs de risque et calcul du risque

Ces trois facteurs de risque (âge maternel, marqueurs sériques de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre et mesure de la clarté nucale), analysés séparément, restent finalement assez peu sensibles.

Il existe donc un modèle mathématique associant l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale et les paramètres biochimiques, permettant de calculer un risque pour le fœtus d'être porteur de trisomie 21 :

-le risque intégré : associant âge maternel/mesure de la clarté nucale/marqueurs sériques de 2<sup>ème</sup> trimestre → Inconvénients : deux niveaux d'annonce dans le temps.

-le risque combiné : associant âge maternel/mesure de la clarté nucale/marqueurs sériques de 1<sup>er</sup> trimestre → Avantage : combinaison des 3 données dans le même temps et donc un seul rendu des résultats.

Si le risque est **au dessus de 1/250**, il est considéré comme « élevé ». Ceci concerne un peu moins de 5% des femmes enceintes [107] (Agence de Biomédecine, Groupe pilotage du dépistage de la trisomie 21).

Exemple : 1/30 signifie que le fœtus a 1 risque sur 30 (soit 3%) d'être porteur de trisomie 21 et il y a donc 29 chances sur 30 (soit 97%) que ce fœtus ne soit pas porteur de trisomie 21.

→ Un résultat supérieur au seuil de risque suggère de confirmer le dépistage par d'autres examens de diagnostic. Ce diagnostic nécessite un prélèvement « ovulaire », permettant de recueillir du matériel tissulaire afin de déterminer le caryotype du fœtus (voir prochain paragraphe). Ce dernier permettra d'établir avec certitude s'il est porteur ou non de trisomie 21.

Le ministère de la santé recommande depuis le **23 Juin 2009** de combiner ces différents tests de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre afin d'homogénéiser les pratiques du dépistage de la trisomie 21 sur le territoire national et d'améliorer l'efficacité et l'innocuité du diagnostic prénatal de la maladie (arrêté du 23 Juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénataux avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21, Journal Officiel de la République française : « toute femme enceinte, quel que soit son âge, est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître. Ce dépistage associe le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre, réalisé à partir d'un prélèvement sanguin maternel, et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur crâniocaudale ») [108]. Un programme national de **dépistage combiné** qui est issu d'une stratégie conseillée en juin 2007 par la Haute Autorité de Santé, a donc été appliqué (d'après [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)) (HAS. Evaluation des stratégies de dépistage de la

trisomie 21. In : Haute Autorité de Santé. Service Evaluation Economique et Santé Publique 2007).

→Aujourd'hui, environ 85% des femmes ont recours à ce dépistage. Le but est de définir les stratégies les plus efficaces, c'est-à-dire la détection d'un maximum de fœtus trisomiques 21 avec la réalisation d'un minimum de caryotypes, en évitant les faux négatifs représentés par la non détection des fœtus trisomiques 21. Nous retiendrons alors les notions suivantes :

-la stratégie combinée par mesure de la clarté nucale, l'âge maternelle et des marqueurs sériques du 1<sup>er</sup> trimestre est celle recommandée actuellement par sa performance et son rapport coût/efficacité,

-un dépistage combiné du premier trimestre, entre 11+0 et 13+6 semaines d'aménorrhée, est proposé à toutes les femmes enceintes,

-pour être utilisée, la mesure de la clarté nucale doit être fiable, et pour cela répondre à une réglementation de plus en plus exigeante,

-plus le nombre de facteurs mesurés est important, plus le risque calculé est précis,

-les résultats de ces tests de dépistage sont retenus sous la forme d'un risque.

En France, un diagnostic prénatal sera proposé aux femmes dont le niveau de risque est supérieur à 1/250 au moment du dépistage. Ce diagnostic permettra de repérer plus de 90 à 94% des cas de trisomie 21 pendant la grossesse. Cependant, le dépistage prénatal n'est pas parfait, et peut rendre des résultats **faussement positifs dans 5% des cas** ! Cela signifie que 5% des femmes enceintes qui vont faire ce test vont avoir un résultat positif et donc se voir proposer un diagnostic invasif, avec les risques de fausses couches qui lui sont associés, alors que leur enfant n'est pas porteur de trisomie 21.

Conclusion : L'ensemble de ces examens de dépistage sont toujours proposés, mais en aucun cas ne sont imposés aux futures mères. Une information objective sur la trisomie 21 doit toujours être proposée ainsi que sur les enjeux du dépistage.

A présent, nous allons parler du diagnostic prénatal proprement dit.

## 1.3.2. Le diagnostic prénatal

### 1.3.2.1. Historique du diagnostic prénatal

Le diagnostic de la trisomie 21 repose sur l'établissement du caryotype fœtal dont la technique s'est standardisée à la fin des années 1960 à partir du prélèvement de liquide amniotique. Après l'identification, en **1959**, de la présence d'un chromosome surnuméraire chez les personnes atteintes de trisomie 21 [9] et la première analyse chromosomique à partir de cellules du liquide amniotique en **1966**, le premier diagnostic prénatal de trisomie 21 fut réalisé en 1968 [109]. A partir de **1977**, une amniocentèse était proposée et remboursée à toutes les femmes de plus de 40 ans, puis en **1980**, une convention ramena la limite à 38 ans. Cette démarche était efficace dans le sens où elle permettait de repérer un grand nombre de fœtus trisomiques 21 chez les futures mères de plus de 38 ans qui choisissaient de faire le caryotype mais elle ne permettait pas d'identifier les fœtus trisomiques 21 issus de mères de moins de 38 ans (qui finalement représentaient la majorité des femmes enceintes). Mais proposer l'amniocentèse à toutes les femmes enceintes quelque soit leur âge fut jugé impossible pour diverses raisons :

- un risque de fausse couche non négligeable (0,5 à 1 % de risque) [110],
- un coût de l'examen important,
- un risque de morbidité maternelle.

La limite d'âge fixée à 38 ans fut donc maintenue et pour les femmes enceintes de moins de 38 ans une démarche de dépistage systématique, cette fois-ci, a débuté. Son but va être de repérer une population à risque élevé d'avoir un bébé trisomique 21 et à qui l'on proposera alors, dans un second temps, un examen diagnostique [111]. Ainsi, depuis Juillet **2011**, un dépistage systématique est proposé à toutes femmes enceintes quelque soit leur âge (loi n°2011-814 du 7 Juillet 2011 relative à la bioéthique, article L.1131-2 et L.1131-3 du Code de la Santé Publique) (voir paragraphe précédent).

### 1.3.2.2. Définition du diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal vise à déterminer si le fœtus est atteint ou non de trisomie 21 chez les femmes enceintes considérées comme à risque élevé à l'issue du dépistage prénatal. Il repose sur l'étude du **caryotype fœtal**, réalisé à partir des cellules fœtales. Sa pratique est toujours soumise au consentement des futures mères.

➤ **Quels sont les critères retenus pour pratiquer un diagnostic prénatal ?**

-âge maternelle  $\geq 38$  ans,

-antécédents familiaux : trisomie 21 dans la fratrie, translocations maternelles ou paternelles,

-signes d'appel échographiques (malformations cardiaques, clarté nucale élevée, retard de croissance...),

-dosage anormal des marqueurs sériques (alpha-foetoprotéine, hCG, oestriol non conjugué,  $\beta$ HCG, PAPP-A),

-âge maternelle  $< 38$  ans mais calcul du risque combiné  $\geq 1/250$  (âge de la mère + clarté nucale + valeur des marqueurs sériques sanguins du 1<sup>er</sup> trimestre)

➤ **Quelles sont les techniques de prélèvement ?**

Il existe différentes techniques de prélèvement permettant d'obtenir des cellules fœtales : l'amniocentèse, le prélèvement de villosités chorales (ou choriocentèse) et la cordocentèse.

-**L'amniocentèse** est l'examen le plus fréquemment réalisé. Il consiste à prélever, à travers la paroi abdominale de la future mère, du liquide amniotique (liquide dans lequel baigne le fœtus) qui contient ses cellules cutanées. Il peut être effectué à partir de la 15<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et jusqu'à la 25<sup>ème</sup> semaine voire plus (il est généralement pratiqué entre la 15<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> semaine de grossesse). Les résultats sont obtenus en 2 ou 3 semaines en moyenne. Le risque de fausse couche est de 0,5 à 1% sur l'ensemble des amniocentèses pratiquées.

-**La choriocentèse** consiste à prélever, par voie vaginale, un fragment de placenta (villosités chorales) pour en examiner les cellules. Cet examen peut être pratiqué plus tôt que l'amniocentèse (8<sup>ème</sup> à 11<sup>ème</sup> semaine de grossesse) mais le risque de fausse couche est plus important (1 à 2% des cas pratiqués). Généralement, il est réalisé lorsque le risque de trisomie 21 est élevé et connu avant la grossesse (si translocation parentale par exemple) [14].

-**La cordocentèse** est le prélèvement de sang du fœtus directement dans le cordon ombilical, par ponction à travers la paroi abdominale maternelle. C'est un examen beaucoup plus délicat à réaliser, donc plus risqué que l'amniocentèse. Les résultats sont rendus rapidement (en quelques jours). Il est pratiqué plus tard dans la grossesse (au cours du 3<sup>e</sup> trimestre), à cette date l'amniocentèse ne permet plus de faire un caryotype car les cellules de l'enfant présentes dans le liquide amniotique ne peuvent plus être utilisées [14].

Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques se fera donc en fonction du terme de la grossesse ainsi que des résultats du dépistage prénatal. Les prélèvements sont réalisés avec l'aide d'une échographie, dans des conditions d'asepsie identiques à celles prises lors d'une chirurgie. Ils sont ensuite adressés à des laboratoires spécialisés en génétique qui sont officiellement autorisés à pratiquer ces analyses. Les cellules prélevées vont être cultivées pour réaliser d'une part un test impliquant la biologie moléculaire (test cytogénétique de F.I.S.H ou Fluorescent In Situ Hybridization) et d'autre part un test de confirmation caryotypique afin de caractériser les anomalies de nombre et l'intégrité des chromosomes.

Malheureusement toutes ces techniques sont associées à un risque de complications iatrogènes, principalement un **risque de fausse couche**. Le risque d'un geste invasif doit donc être mis en balance avec les bénéfices attendus, en particulier la probabilité de diagnostiquer une trisomie 21 chez un fœtus donné.

#### ➤ **Quels sont les risques d'un diagnostic invasif ?**

-chez la femme enceinte porteuse du virus du Sida ou de l'hépatite B : un risque de transmission de la maladie au fœtus,

-une fuite de liquide amniotique,

-une rupture prématurée des membranes,

-une mort fœtale in utero (rare),

-une **fausse couche** (risque évalué à **0,5 à 1%**) [112] dont les causes peuvent être une infection du milieu amniotique à la suite du geste ou une blessure du fœtus dû au geste chirurgical,

-une naissance prématurée et un faible poids du nouveau-né, en raison du stress provoqué par l'acte.

→L'avenir en clinique serait donc de trouver un test prénatal non invasif, fiable et peu coûteux pour obtenir l'information génétique le plus tôt possible. Ainsi, les décisions adéquates seront prises pour éviter au maximum des souffrances physiques et morales pour la femme enceinte.

#### **1.3.2.3. Discussion sur le dépistage et le diagnostic prénatal**

La valeur prédictive positive du dépistage combiné du premier trimestre reste faible, de l'ordre de 1/30, ce qui signifie que le diagnostic positif d'une seule trisomie 21 nécessite 30

procédures invasives [113]. Ainsi, en France, si l'ensemble des femmes enceintes réalisait un test de dépistage, près de 40 000 auraient un dépistage positif (on estime que 85% des femmes enceintes réalisent ce test [113]). Dans les suites immédiates, près de 40 000 procédures invasives seraient donc proposées pour diagnostiquer en définitive moins de 2000 trisomies 21 [107] alors que ces procédures seraient, en revanche, responsables de 200 à 400 pertes fœtales du fait de fausses couches attribuables au geste invasif (chiffres de l'Agence de Biomédecine, groupe pilotage du dépistage de la trisomie 21).

→ Pouvoir accéder à du matériel d'origine fœtal sans nécessiter de prélèvement invasif représente donc un « Graal » dans ce domaine depuis de nombreuses années auquel les chercheurs travaillent [114].

#### **1.3.2.4. Nouveaux outils diagnostiques : le diagnostic prénatal non invasif**

Nous venons de le voir, le diagnostic prénatal repose sur l'analyse d'un matériel biologique fœtal obtenu par des actes invasifs que sont l'amniocentèse (liquide amniotique), la choriocentèse (villosités choriales) et la cordocentèse (sang fœtal). Il s'agit dans la majorité des cas d'établir un caryotype fœtal à la recherche d'anomalies chromosomiques, à partir d'un prélèvement. Or, cette politique génère, outre l'anxiété maternelle tout au long du processus, **un risque de perte fœtal non négligeable** imputable au test invasif, de l'ordre de 0,5 à 1% [110], et un risque mal défini, mais réel, de morbidité maternelle (anxiété, dépression...) et aussi des coûts importants (du geste invasif, de l'hospitalisation, des arrêts de travail, etc.).

Cela a donc motivé la recherche pour mettre au point des moyens non invasifs de diagnostic prénatal (DPNNI). Pour répondre à cette demande, un certain nombre d'industries pharmaceutiques cherchent à développer un moyen efficace et sécurisé de détection de la trisomie 21 et ce, le plus tôt possible. Diverses pistes sont explorées pour élaborer des stratégies non invasives de diagnostics prénataux :

L'analyse des cellules fœtales dans la circulation sanguine maternelle n'est toujours pas d'actualité car elle se heurte à de nombreux problèmes techniques (elles sont présentes en très faible nombre, soit 1 à 2 cellules par mL de sang, soit 1 cellule sur 1 million) [115] [116]. Cependant, des études sont menées dans ce domaine. En revanche, l'analyse de **l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel** fait partie intégrante des outils du diagnostic prénatal. Jusqu'à maintenant, les applications étaient limitées en routine au génotypage rhésus D et à la détermination du sexe fœtal. A présent, l'utilisation de cette approche pour un DPNNI de la trisomie 21 fait l'objet d'une intense recherche [117] (et certains pays ont déjà commercialisé des tests).

C'est notamment la relative simplicité et la robustesse de l'analyse de l'ADN fœtal circulant qui a permis au DPNNI de devenir une réalité clinique, quelques dizaines d'années seulement après la découverte du transfert du matériel génétique fœtal dans la circulation sanguine maternelle (fin des années 1990). Car depuis cette découverte, de très nombreux travaux ont été réalisés afin de mieux comprendre ce phénomène physiologique.

-On a découvert que près de 10% de l'ADN libre circulant, pouvant être recueilli dès le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse dans le plasma maternel, est d'origine fœtale et que cet ADN est spécifique de la grossesse en cours [118] [119]. On sait aussi que l'ADN fœtal est relargué dans la circulation maternelle majoritairement à partir des villosités choriales [120], vraisemblablement dès l'implantation de l'embryon, mais il ne devient détectable avec les techniques actuellement disponibles qu'à partir du 28<sup>ème</sup> jour de grossesse [121].

-Plus récemment, il a été démontré que des ARN fœtaux, spécifiquement exprimés au niveau placentaire, étaient également présents dans la circulation maternelle [122]. La physiopathologie de ces ARN fœtaux est en tous points identiques à celle de l'ADN circulant.

→ Ces observations ont ouvert la voie à la possibilité d'une méthode non invasive de diagnostic prénatal des aneuploïdies fœtales. Ces méthodes se sont améliorées de façon spectaculaire au cours des dix dernières années :

Les applications actuelles du DPNNI par l'analyse plasmatique maternelle concernent l'analyse de gènes totalement absents du génome maternel et dont la détection est relativement simple car indépendante de la présence majoritaire de l'ADN maternel dans le plasma. Mais la détection des aneuploïdies (et en particulier de la trisomie 21) est un défi considérable car la quantité et la proportion de matériel fœtal disponible sont minimales par rapport au génome maternel majoritaire. Comme il s'agit ici d'un matériel génétique non cellulaire (ADN ou ARN libre), les méthodes conventionnelles de cytogénétiques sont malheureusement inappropriées. La solution est donc venue de la génétique moléculaire et en particulier du séquençage à très haut débit de tout l'ADN circulant dans le sang maternel, par la lecture et l'identification de toutes les séquences chromosomiques qui ont permis d'analyser la quantité de séquence d'ADN provenant de chaque chromosome, sans qu'il soit nécessaire de faire la différence entre l'ADN maternel et fœtal [123] [124].

Par exemple : En cas de trisomie 21 fœtale la quantité de molécules d'ADN dérivées du chromosome 21 sera proportionnellement supérieure à celle dérivée d'autres chromosomes comparativement à un fœtus qui n'est pas trisomique 21. Ainsi, la précision requise doit permettre de mettre en évidence la légère augmentation du nombre de molécules d'ADN plasmatique lorsque le fœtus présente une aneuploïdie.

→Ainsi l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel pourrait dorénavant être utilisé pour approcher le dépistage des aneuploïdies les plus courantes, y compris la trisomie 21 [124]. Ces 3 dernières années, de nombreuses publications ont rapporté le diagnostic de la trisomie 21 à partir de l'analyse :

-des ARN placentaires,

-de l'ADN fœtal circulant hyper ou hypométhylé,

-ou encore de la quantification moléculaire de l'ADN après amplification des séquences de chromosomes ciblées [125] [126] [127].

L'arrivée d'un test diagnostic non invasif de la trisomie 21 soulèvera sans doute de nombreuses questions dont les réponses seront directement liées aux performances du test (sensibilité et spécificité) mais aussi à son coût. Ses objectifs : facile, fiable, précoce, rapide et sans risque.

Deux exemples de ces nouvelles stratégies :

-Développé par LifeCodex depuis 2012, le **Praena Test®** serait une méthode non invasive de diagnostic prénatal permettant de diagnostiquer des maladies génétiques de l'embryon entre la **12ème et la 14ème semaine de grossesse**. Par une simple **prise de sang** de la mère, il permettrait d'analyser les fragments d'ADN du placenta fœtal contenus en très petite quantité dans le sang maternel. Grâce au séquençage à haut débit, il serait possible, en quelques jours, de détecter d'éventuelles anomalies génétiques chez le fœtus. D'après le laboratoire, ce test semblerait être fiable mais il existerait un certain risque d'erreur qui n'a pas encore été évalué avec précision. Cependant, il permettrait d'éviter les risques de fausses-couches liés aux méthodes de diagnostic invasives actuelles [128].

Remarque : Depuis Août 2012, la Suisse a accordé l'autorisation de mise sur le marché du test sanguin PraenaTest® de diagnostic anténatal de la trisomie 21. Aujourd'hui, ce test est disponible également en Allemagne, en Autriche et au Liechtenstein. Dans les semaines à venir, ce test sanguin devrait aussi être disponible dans de nombreux autres pays d'Europe de l'Est, du Moyen-Orient et en Inde (Communiqué du CNGOF, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France, Janvier 2013, d'après le site [www.blog.santlog.com](http://www.blog.santlog.com) consulté le 23 mai 2013).

-Dernière nouveauté, le lancement sur le marché du premier test de dépistage de la trisomie 21 **MaterniT21®**. L'entreprise SEQUENOM (San Diego) a fabriqué le premier test ADN qui pourrait être utilisé au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Ce test pourrait détecter les cellules fœtales dans le sang maternel **à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée** (*Managed Care* 2012).

→ Toutes ces perspectives permettent donc d'envisager une amélioration considérable du diagnostic de la trisomie 21. En effet, il y a aujourd'hui des preuves solides pour dire que ces techniques sont fiables, robustes, reproductibles et adaptées pour être offertes dans le cadre d'un dépistage combiné habituel [114]. Ceci permettrait, en cas de résultat négatif, de permettre aux femmes de faire le choix de ne pas recourir à un prélèvement invasif, comme l'amniocentèse, qui est générateur d'un risque de perte fœtale non négligeable.

Remarque : Il faut noter que les systèmes de contrôle de la qualité du génome sont moins élaborés dans le placenta que dans l'embryon : les anomalies chromosomiques sont ainsi plus fréquentes dans le placenta et dans l'ADN fœtal circulant. Donc il existe encore un certain risque de faux positifs dans le DPNNI.

A l'heure actuelle, aucun de ces tests ne sont encore commercialisés en France.

Remarque : De nombreuses recherches sur le développement de tests simples non invasifs portant sur l'analyse des **cellules fœtales** dans le sang de la mère sont en cours dans le monde, avec l'objectif de remplacer l'amniocentèse en routine. Une première validation de la méthode « Iset » a notamment été reconnue par la communauté scientifique. Les travaux ont été effectués par l'équipe du Professeur Patrizia Paterlini-Bréchet aux Etats-Unis, ils ont permis d'isoler des cellules fœtales, rarissimes, dans le sang maternel, grâce à des filtrations très performantes. Ces études sont encore à approfondir (d'après le site [www.sante-guerir.notrefamille.org](http://www.sante-guerir.notrefamille.org) consulté le 23 mai 2013).

### Conclusion :

En France, le pourcentage d'interruptions médicales de grossesse à la suite d'un diagnostic prénatal de trisomie 21 est de 96%.

Le but de rechercher des moyens de diagnostic précoce doit être avant tout de permettre une prise en charge beaucoup plus rapide des grossesses à risque.

Actuellement, de nombreux essais thérapeutiques sont menés chez les adultes et les enfants trisomiques 21 pour améliorer leur déficience intellectuelle. A terme, l'idéal serait de parvenir à administrer des traitements, en prénatal, pour limiter au maximum cette déficience intellectuelle. Il existerait alors une logique médicale à l'ensemble : **diagnostiquer tôt pour traiter tôt**. L'objectif de la médecine ne se vrait plus de diagnostiquer pour éliminer mais de **diagnostiquer pour traiter**.

On pourrait alors se demander quel serait l'intérêt d'un diagnostic précoce s'il n'existe pas encore de traitement ? Au contraire, cela permet de stimuler chaque jour de nombreux chercheurs, pour trouver des pistes et émettre de nouvelles hypothèses pour, un jour, sauver les fœtus porteurs de trisomie 21.

## **2. LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE**

## **Introduction :**

La déficience intellectuelle constitue le principal handicap des personnes atteintes de trisomie 21, mettant un frein important à leur autonomie et donc à leur qualité de vie en général. La recherche thérapeutique sur la trisomie 21, a donc pour but de développer et de coordonner différents travaux de chercheurs en finançant notamment des programmes de recherche en France et à l'étranger. L'objectif principal étant la mise au point d'une prévention ou d'un traitement améliorant, puis normalisant, les capacités intellectuelles des malades.

Aujourd'hui, les progrès de la science et de la médecine permettent de traiter et de guérir de nombreuses pathologies associées à la trisomie 21 (aussi bien le surhandicap que les complications cliniques), malheureusement concernant la déficience intellectuelle, aucune solution thérapeutique concrète n'est à ce jour trouvée. C'est pourquoi **une politique de recherche à visée thérapeutique** doit avoir pour but de découvrir des traitements qui réduiraient les troubles occasionnés par la surexpression de certains gènes situés sur le chromosome 21 surnuméraire, et ainsi atténuer la déficience intellectuelle des personnes trisomiques 21 et donc, à terme, améliorer leur capacité d'autonomie et d'apprentissage pour qu'ils puissent vivre normalement.

## **2.1. Qu'est-ce que la recherche thérapeutique ?**

### **2.1.1. Organisation de la recherche**

La recherche thérapeutique a pour objectif le développement d'un nouveau médicament. Ce travail passe par de très nombreuses étapes. Elle est organisée en trois principaux domaines d'activité : la recherche fondamentale, la recherche expérimentale et la recherche clinique.

#### **2.1.1.1. La recherche fondamentale**

Elle a pour but de comprendre le fonctionnement biologique et biochimique de l'organisme (séquençage, biologie moléculaire, etc.). Parmi les voies de recherche actuelles, il faut citer :

- les programmes qui visent à comprendre les mécanismes des anomalies en cause (la non-disjonction chromosomique par exemple),
- les programmes de séquençage des chromosomes qui vont permettre de mieux comprendre leur fonctionnement,
- les programmes qui étudient le rôle des gènes impliqués dans le déficit intellectuel (les gènes Dyrk1a ou Cbs par exemple),
- les programmes qui portent sur les anomalies du fonctionnement intracellulaire (signalisation intracellulaire) ou encore sur les anomalies du développement et des relations entre les cellules.

#### **2.1.1.2. La recherche expérimentale**

Elle permet de réaliser des études à partir de modèles biologiques. En effet, elle se base sur l'observation, grâce à des modèles cellulaires et animaux (en particulier la souris), des mécanismes qui sont responsables des accidents génétiques. Elle propose ainsi des hypothèses de travail et des orientations pour des pistes de recherche thérapeutique chez l'homme.

#### **2.1.1.3. La recherche appliquée et clinique**

Elle permet d'observer, au cours d'études épidémiologiques, les anomalies chez l'homme à partir des modèles d'investigation classiques (analyses biochimiques, génétiques, IRM, Pet-scan, etc.). Les connaissances dans ce domaine progressent.

Elle permet aussi de tester des molécules déjà existantes et va envisager de nouveaux médicaments spécifiques.

Enfin, elle s'intéresse à l'amélioration de la prise en charge éducative et rééducative des patients de façon à ce que l'une ou l'autre de ces démarches soient parfaitement adaptées à la pathologie et au développement neuropsychologique des malades.

### **Conclusion :**

Ces trois voies sont complémentaires : le lien entre la recherche fondamentale, qui permet de comprendre certains mécanismes et d'imaginer des voies thérapeutiques, la recherche expérimentale, qui permet de progresser dans la connaissance des maladies génétiques de l'intelligence à partir de modèles animaux, et la recherche clinique, qui évalue la justesse de ces thérapeutiques, est évidemment essentielle. Aujourd'hui, aucune de ces trois voies ne peut être privilégiée. C'est leur synergie qui permet les avancées thérapeutiques.

## **2.1.2. Les principales étapes dans l'élaboration d'un médicament**

A la suite de cet exposé, les explications sont rapportées à partir d'un rapport écrit en Mars 2003 par le Dr Bléhaut, directeur de la recherche de la fondation Jérôme Lejeune à Paris.

### **➤ Etudes préliminaires :**

Une première étape dans le développement d'un médicament est celle de la **réflexion**. En effet, il faut dans un premier temps rassembler l'ensemble des données qui permettent d'apprécier non seulement l'intérêt médical de la mise au point du nouveau produit, mais aussi la faisabilité scientifique et technique du programme. Elle se fait par l'analyse des connaissances fondamentales :

- la physiopathologie de l'affection que l'on veut traiter,
- les modèles biochimiques d'une part, et biologiques (cellulaires et animaux) d'autre part, qui permettent d'étudier l'activité des nouvelles molécules sur cette affection (avant de passer à des modèles humains).

Cette notion de « modèles » est très importante car c'est d'elle que dépend toute la première partie du développement d'un nouveau produit, jusqu'à son administration chez l'homme. Ces modèles vont permettre dans un premier temps de mesurer, in vitro, l'activité biochimique de certains produits lors d'une réaction chimique ciblée (screening biochimique) ; et dans un second temps de mesurer, in cellulo puis in vivo, l'activité de ces

produits sélectionnés par le screening biochimique, en utilisant des modèles de pharmacologie cellulaire et animale (screening pharmacologique).

➤ **Sélection de molécules actives :**

La deuxième étape est donc celle du **screening biochimique**. Elle comprend deux parties :

-la mise au point d'un modèle de réaction biochimique cible qui est le reflet de l'activité recherchée (screening virtuel, miniaturisation de la méthode),

-le test des dizaines de milliers de molécules, soit connues (contenues dans des tables : Vidal, chimiothèques, phytothèques, fragments de molécules), soit inconnues (issues de synthèses de molécules analogues du substrat, par une purification suivie d'une cristallisation par exemple, il s'agit de la technique de « de novo design »), sur cette réaction cible afin de sélectionner les produits qu'il paraît intéressant de développer (screening enzymatique, tests réalisés sur chaque molécule individuellement).

A la fin de cette seconde étape, quelques molécules actives (ou familles de molécules) seront retenues : ce sont des « hits ».

➤ **Screening pharmacologique :**

Vient alors l'étape du **screening pharmacologique** qui permet d'apprécier grossièrement l'activité des molécules sélectionnées (les hits) sur des modèles cellulaires (in cellulo) puis animaux (in vitro). Les chimistes vont tester la toxicité (dose létale 50) puis l'activité pharmacologique de ces molécules retenues à l'issue du screening biochimique.

➤ **Modulation chimique et dépôt de brevet :**

Dans un même temps, les chimistes vont pouvoir combiner l'ensemble des données antérieures recueillies et les recherches documentaires concernant les molécules retenues, pour créer une « famille » autour d'une molécule de départ. Cette famille fera en général l'objet d'un **dépôt de brevet** qui empêchera, théoriquement, la copie de la molécule par d'autres laboratoires pharmaceutiques, et ainsi permettre aux chercheurs de poursuivre leurs travaux sans craintes de concurrence déloyale.

Le screening pharmacologique sur chaque nouvelle molécule sélectionnée ou synthétisée se poursuit.

### ➤ **Etudes de pharmacotoxicologie :**

Le but de ces études est de cerner les effets pharmacologiques attendus de la molécule, ses effets pharmacologiques parallèles et ses effets toxiques (exemples : toxicité générale, toxicité ciblée sur un organe précis, effet mutagène, toxicité sur la reproduction, etc.). Pour cela, on réalisera des études de biodisponibilité (pharmacocinétique) ainsi que des études complémentaires comme celles de galénique, de stabilité et les études réglementaires du domaine pharmaceutique. Toutes ces études doivent être effectuées selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

A l'issue de cette étape, un **médicament potentiel** est alors disponible pour les essais chez l'homme.

### ➤ **Etudes cliniques :**

Enfin, les études cliniques pourront débuter. Elles sont scindées en 4 phases :

-phase 1 : le but est de définir le mode d'emploi du nouveau produit chez des sujets sains et d'apprécier sa toxicité et, si possible, son activité. Les essais menés sont des essais de doses maximales tolérées et des essais de pharmacocinétique (administration unique et répétée). Cette phase 1 est en général réalisée sur des sujets volontaires sains.

-phase 2 : elle étudie les mêmes effets que la phase 1 mais sur des sujets malades ciblés : elle permet de déterminer la relation « dose-effet-toxicité ». A terme, elle renseigne donc sur l'activité du produit, la dose à administrer et le schéma thérapeutique à utiliser. Cette phase 2 est fondamentale.

-phase 3 : cette phase comporte deux études pour chaque indication revendiquée dans la demande d'AMM que l'on veut faire. Ces essais sont réalisés sur des grands échantillons de patients reflétant la population générale des patients présentant l'affection.

A la fin de cette phase 3, une **demande d'AMM** sera déposée (Autorisation de Mise sur le Marché).

-phase 4 : ce sont l'ensemble des études menées en post AMM (pharmacovigilance).

Ci-après, un organigramme qui résume les différentes étapes pour le développement d'un médicament :

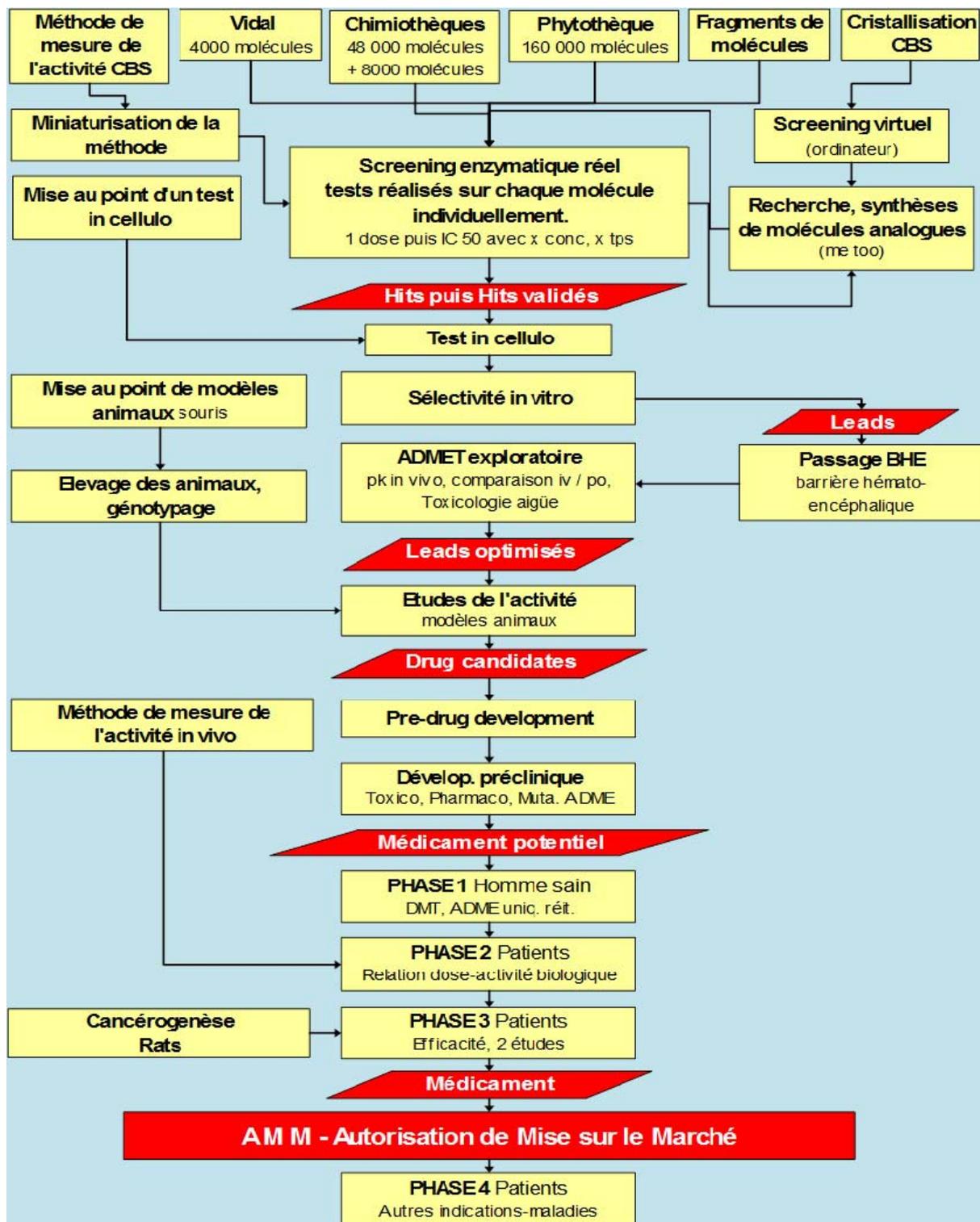


Figure 12 : Les différentes étapes pour l'élaboration d'un médicament

Sources (Henri Bléhaut, mars 2003)

## 2.2. Objectifs de la recherche thérapeutique sur la déficience intellectuelle?

- Comprendre les **causes de la mal-ségrégation chromosomique** pour pouvoir prévenir la trisomie 21 ou bien traiter le plus tôt possible :

-rechercher des facteurs environnementaux ou iatrogènes pouvant altérer les mécanismes de ségrégation chromosomique,

-mettre en évidence des facteurs de risque chez les couples ayant eu un enfant porteur de trisomie 21 (par des études épidémiologiques),

-identifier les gènes et les protéines impliqués dans la ségrégation des chromosomes au cours de la méiose, et leur modification au cours du vieillissement (élaboration de modèles murins).

→ Toutes ces connaissances acquises pourraient déboucher sur des moyens préventifs de la trisomie 21 et d'autres anomalies chromosomiques.

- Mieux comprendre la **symptomatologie de la trisomie 21** pour en améliorer la prise en charge et les soins :

-créer des centres de consultations spécialisées dans le suivi des personnes porteuses de trisomie 21,

-créer des infrastructures de base pour des recherches cliniques, biologiques, psychologiques et thérapeutiques sur la trisomie 21,

-promouvoir la recherche clinique et thérapeutique (rééducation psychomotrice, orthophonie, kinésithérapie, soutien psychologique, suivi diététique, traitements spécifiques de certaines complications, diagnostic et prise en charge d'une démence de type maladie d'Alzheimer),

-élaborer des grilles de référence du développement cognitif en fonction de l'âge (recherche en psychologie cognitive pour comprendre la déficience intellectuelle).

- Comprendre les **dysfonctionnements du génome** responsables des perturbations observées au niveau biochimique, physiologique et anatomique qui mènent à la déficience intellectuelle :

-identifier les gènes qui sont tripliqués car la présence d'un chromosome 21 supplémentaire entraîne un effet de « dosage génique », c'est-à-dire une synthèse excessive de protéines normales (voir chapitre suivant). Remarque : environ 230 gènes sont tripliqués mais tous n'ont pas de responsabilité dans la déficience intellectuelle, ensuite l'activité de nombreux gènes est régulée et reste normale quantitativement même s'ils sont présents en trois

exemplaire, enfin le nombre de gènes impliqués de manière forte pour la déficience intellectuelle est certainement faible (voir les explications dans la partie 2.3),

-dans cette même optique, il faut caractériser les gènes orthologues de la souris et ainsi créer des modèles murins pour la recherche,

-de même, il faut pouvoir préciser la localisation tissulaire et cellulaire de l'expression de ces gènes au cours de la vie pré et post-natale (à la fois chez la souris et chez l'homme).

- Comprendre les **bases physiopathologiques de la maladie**, en particulier de la déficience intellectuelle, afin de développer de nouvelles approches thérapeutiques :

-intensifier l'étude génotypique et phénotypique des patients trisomiques 21, ces études utiliseront notamment des évaluations psychométriques élaborées (axe « développement cognitif ») dans le but d'assigner à des régions ou à des gènes particuliers les différentes composantes du handicap intellectuel,

-c'est aussi promouvoir l'étude de la fonction des gènes du chromosome 21 (la connaissance de la fonction des gènes est indispensable pour formuler des hypothèses sur leur rôle dans la maladie, elle implique des équipes compétentes dans les domaines de la génétique moléculaire, de la biologie du développement, de la neurobiologie cellulaire et moléculaire, de la neurophysiologie, de la neuropharmacologie, de la manipulation génétique et de la neurobiologie comportementale chez la souris).

→L'étude fonctionnelle des gènes fera alors appel à de multiples outils comme par exemple la biologie moléculaire, cellulaire et structurale et ceci grâce à l'élaboration de modèles cellulaires, murins (transgéniques pour un ou plusieurs gènes spécifiques ou bien ayant subi une invalidation génétique, souris KO) et par l'observation de modèles humains spécifiques (voir chapitre suivant).

### **Conclusion :**

La place de la France concernant la recherche sur la trisomie 21 :

La France est bien placée dans le contexte international pour développer une recherche moderne sur la trisomie 21. En effet elle possède une infrastructure hospitalière avec des cliniciens et des biologistes de haut niveau. De plus, de nombreux chercheurs français ont largement contribué à la cartographie du chromosome 21 et à l'identification de régions et de gènes spécifiques impliqués dans la maladie. Enfin, elle possède un potentiel d'équipes compétentes pour l'étude de la fonction de ces gènes et de leur rôle dans la trisomie 21.

## 2.3. Quels sont les outils de la recherche ?

### Introduction :

Nous l'avons vu précédemment, la trisomie 21 est la maladie génétique la plus fréquente et la première cause de déficience intellectuelle. Du fait des développements récents de la génétique, la recherche sur la trisomie 21 est arrivée aujourd'hui dans une période cruciale de son histoire. En effet, les outils génétiques et épidémiologiques existent pour comprendre les mécanismes de la non-ségrégation chromosomique. De plus, l'identification des gènes du chromosome 21 qui sont potentiellement impliqués dans la symptomatologie de la maladie a progressé. De même, les méthodes utilisées pour comprendre les fonctions biologiques de ces gènes sont efficaces. Enfin, il est possible de définir le rôle de ces gènes dans la symptomatologie de la trisomie 21 en faisant des études sur des modèles cellulaires, puis des modèles animaux et enfin sur des patients.

Pour développer une telle recherche, il est nécessaire de mettre en place autour d'objectifs clairs des réseaux d'équipes de recherche aux compétences complémentaires, le but serait de tendre vers des essais cliniques multicentriques internationaux.

Quels sont les outils pour comprendre les dysfonctionnements observés dans la maladie ?

### 2.3.1. Les outils pour l'étude du génotype

Une meilleure connaissance du génome et de son fonctionnement va permettre d'évaluer le dysfonctionnement de gènes ciblés (ou gènes candidats) dans la trisomie 21.

- La biologie moléculaire et le séquençage du génome : la carte physique du chromosome 21 :

Les moyens d'analyse du génome, c'est-à-dire du code génétique d'un individu, sont rendus possibles grâce à la méthode du **séquençage**. Ce séquençage identifie chaque constituant de l'ADN, c'est-à-dire chacun des 4 nucléotides (A, T, C, G) et cette séquence donne au final le code génétique de la personne.

→L'étude du génome a évolué en plusieurs étapes :

-Pour commencer, en complément de la génétique, des études comparatives entre des patients porteurs d'une trisomie 21 complète d'une part, et partielle (cas rares) d'autre part, ont permis de définir la présence ou l'absence de tels ou tels phénotypes chez les patients, ces phénotypes étant la conséquence de l'expression ou pas de certains gènes [129] [130]. Ces études ont permis d'établir des **relations entre le génotype et le phénotype** dans la

trisomie 21. Par la suite, ces cartes génotype/phénotype ont été plus finement établies grâce à la construction de modèles murins appropriés.

-En parallèle, plusieurs groupes de recherche, ont identifié une région du chromosome 21 qui semblerait contenir la majorité des gènes impliqués dans les désordres de la pathologie et notamment la déficience intellectuelle. Ainsi, en 1989, des mesures approfondies ont dans un premier temps défini une région allant du 21q21,1 au 21q22,3 : la « DSCR » pour Down syndrome Critical Region [131] [132]. Finalement, une nomenclature commune a été adoptée à l'occasion du Cold Spring Harbor, en 1997, qui est celle de « **DSCR-1** » (Down Syndrome Critical Region 1) comme étant la région possédant un certain nombre de gènes qui sont associés aux caractéristiques de la maladie (incluant notamment le phénotype de la face, des mains et surtout le déficit intellectuel) [27].

Remarque : il est possible de nommer une région spécifique pour une seule caractéristique phénotypique qu'elle engendre, on l'appellera alors « DSCR1-nom de l'atteinte ».

-En 2000, la composition exacte du chromosome 21 humain a été pour la première fois révélée [10], puis en 2003 le séquençage de l'ensemble du génome humain s'est achevé.

Plus tard, des chercheurs ont mis en évidence la présence d'un gène qui était tripliqué mais dont les conséquences phénotypiques ne révélaient aucune malformation d'organes mais uniquement des troubles dans l'apprentissage, il s'agit ici du gène Dyrk1A, situé sur la DSCR-1 [133]. Mais d'autres gènes précis ont également été étudiés (voir à la suite).

Ainsi, la recherche attentive faite sur ces gènes (plus particulièrement ceux de la région DSCR-1 qui sont responsables de phénotypes précis) s'est poursuivie.

→ Actuellement, les connaissances sur le chromosome 21 sont les suivantes [27] :

Le chromosome 21 fait parti de la famille des chromosomes acrocentriques, il est le plus petit représentant des autosomes [10]. Sa taille totale est de 48,13 Mb (ce qui représente environ 1% du génome humain). Il est constitué d'un bras long (HSA21q) et d'un bras court (HSA21p). La plupart des gènes codant pour des protéines se trouvent sur le bras long du chromosome 21 (HSA21q). La répartition des gènes n'est pas homogène sur le bras long : une soixantaine de gènes est localisée au niveau de la moitié proximale du 21q alors que le reste se situe sur la partie distale [134]. Au final, la cartographie, rendue possible par le séquençage, révèle la présence d'**environ 230 gènes codant pour des protéines**, de 150 pseudogènes (gènes ne possédant pas de codon stop et n'étant donc pas impliqués dans la synthèse de protéines) et d'un certain nombre de petits ARN non codants (au niveau du télomère, c'est-à-dire de l'extrémité du bras long) que l'on appelle aussi « séquences conservées non codantes » ou « microARN ». Ces microARN ont été identifiés sur le

chromosome 21, sans que leur rôle soit précisément connu [135], mais la dérégulation de ces parties non codantes du génome pourrait peut-être jouer un rôle important dans la manifestation de la maladie... Des études très récentes sur ces microARN montrent des résultats prometteurs [136] (voir au dernier chapitre).

En 2001, Gardiner et al, ont publié une liste de 122 gènes portés par le chromosome 21 qui peuvent être interférés avec l'effet du dosage génique (voir annexe 2) [137] .

Ci-dessous, un schéma représentant la cartographie du chromosome 21 :

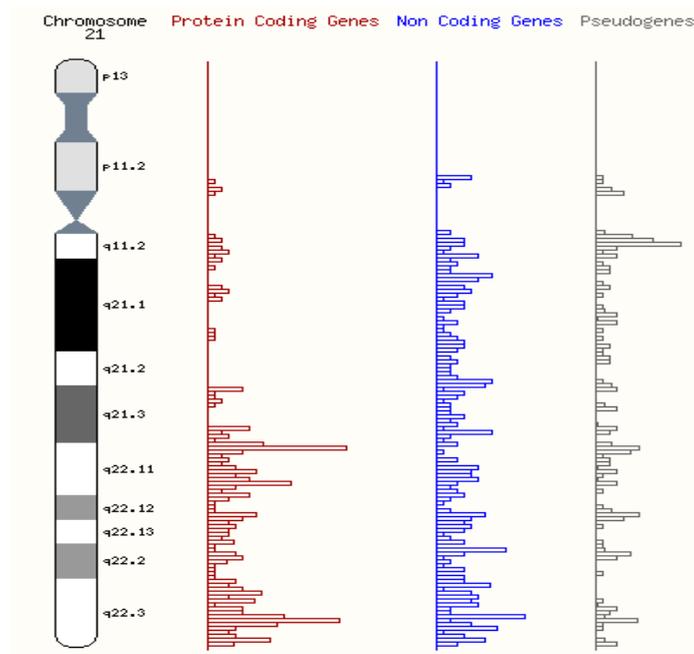


Figure 13 : Cartographie du chromosome 21

Sources (d'après [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Location/Chromosome?r=21](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21))

→ Une hypothèse d'effet de « **dosage génique** » [138] [139] est alors émise pour montrer que la trisomie 21 était la conséquence directe de :

- soit une addition d'une copie de gènes codant pour des protéines particulières,
- soit une addition d'une copie de séquences de gènes qui ne codent pas pour des protéines, qui vont donc exercer des fonctions normales et régulières (dans ce cas, l'effet de dosage génique sur les phénotypes obtenus pourrait venir d'allèles spécifiques et pourrait dépendre d'une combinaison particulière de ces allèles en terme qualitatif et quantitatif).

En d'autres termes, le dosage génique peut induire directement la pathologie, ou indirectement par l'intermédiaire d'interactions spécifiques avec d'autres gènes. Cette dernière supposition expliquerait la variabilité des phénotypes et les différences de sévérité de la maladie en fonction des individus.

Par la suite, des chercheurs [140] [11] [12] ont étudié les variations de l'expression des gènes sur une région du chromosome 21, et ont montré que :

-**29%** des transcrits exprimés par le chromosome 21 sont **surexprimés** dans les cellules des malades (en fait 22% proportionnellement à la dose de gène et 7% vraiment amplifiés),

-et que les **71%** des séquences restantes qui sont exprimées par le chromosome 21 sont elles **compensées**, c'est-à-dire normales.

Ci-dessous, le schéma [11] résume ce que nous venons d'aborder :

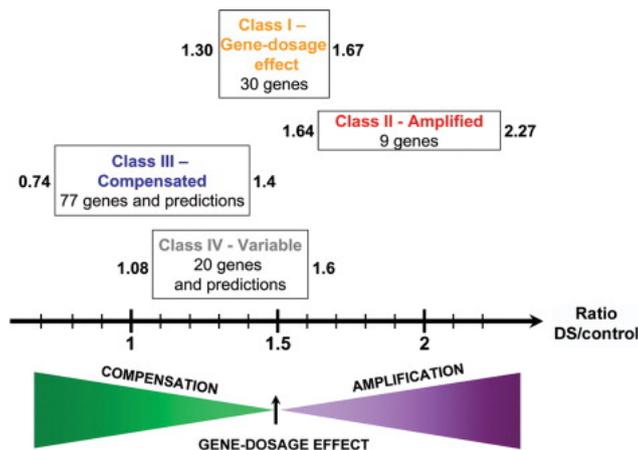


Figure 14 : Variations de l'expression des gènes du chromosome 21

Sources (d'après Aït et al, Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes, American journal of human genetics, 2007)

Ainsi, une grande partie des transcrits du chromosome 21 est en fait compensée par l'effet du dosage génique [11]. A l'inverse, la surexpression de certains gènes est probablement responsable des phénotypes de la maladie.

Remarque : l'étude du transcriptome a aussi mis en évidence une dérégulation de l'expression de gènes disomiques, situés en dehors du chromosome 21, qui constitueraient non seulement des gènes candidats mais aussi des cibles thérapeutiques éventuelles [138].

Des études suivantes ont cherché à savoir lesquels de ces gènes surexprimés étaient les plus importants [11], ci-dessous quelques exemples :

-la surexpression de gènes comme Caf1A, Cbs, Gart, pourraient être nuisibles pour la synthèse d'ADN et la réparation de l'ADN,

-la surexpression de Col6A1 peut être une des causes des défauts cardiaques,

-la surexpression de CryA1 pourrait contribuer au développement des cataractes,

-la surexpression de Dyrk1A peut avoir pour résultat une déficience intellectuelle,

-la surexpression de Ets2 peut être la cause de leucémies et d'anomalies du squelette (d'autres chercheurs ont montré que la surexpression de ce gène pouvait aboutir à des apoptoses et que chez les souris transgéniques pour ce gène, la surexpression provoquait le développement d'un plus petit thymus et des anomalies des lymphocytes [141]),

-le gène Ifnar, gène pour l'expression de la protéine interféron, peut interférer avec le système immunitaire et sur d'autres organes si celui-ci est surexprimé,

-le vieillissement précoce et la diminution des performances du système immunitaire peuvent être causés par la surexpression du gène Sod-1,

-récemment, Gardiner et al, ont publié une revue qui stipule que la surexpression de 4 gènes du chromosome 21 (Nrip1, GabpA, Dyrk1A, Sumo-3) peut être un facteur majeur dans l'étiologie du phénotype de la trisomie 21 [142],

-d'autres gènes candidats peuvent également être en cause dans les caractéristiques de la maladie comme par exemple : App, Glur-5, S100B, Tiam-1, Pfkf, Kcnj6...

→En somme [11] :

-tous les gènes du chromosome 21 n'ont pas de responsabilité dans la déficience intellectuelle,

-ensuite, l'activité de nombreux gènes est régulée de façon normale quantitativement même s'ils sont présents en 3 exemplaires,

-enfin, le nombre de gènes impliqués de manière forte dans la déficience intellectuelle serait certainement faible (seulement une petite dizaine de gènes environ de la DSCR-1 seraient particulièrement impliqués dans le déficit cognitif des patients) [131].

Toutes ces données nous montrent donc qu'il y a des **gènes « candidats »** ou spécifiques qui sont responsables des caractéristiques de la maladie, et que c'est sur ces gènes précisément qu'il faut agir.

En dépit des nombreux progrès de la recherche génétique, à l'heure actuelle, aucun gène humain n'a été précisément désigné et prouvé comme étant responsable, à lui seul, du phénotype spécifique de la trisomie 21.

Conclusion : Les caractéristiques des protéines codées par les gènes candidats, leurs cibles, leurs localisations cellulaires et/ou leur appartenance à des voies de signalisation impliquées dans des fonctions précises, comme par exemple la plasticité synaptique, permettent d'identifier de bons candidats pour une action thérapeutique. Enfin, le meilleur critère reste la démonstration d'un phénotype résultant de la surexpression dans un modèle de souris, et ces phénotypes vont être utilisés comme marqueurs de l'efficacité des stratégies thérapeutiques.

## 2.3.2. Les outils pour l'évaluation du phénotype

### Introduction :

La connaissance du génotype (cartographie et identification des gènes du chromosome 21) est un outil primordial pour la compréhension de la maladie. C'est pourquoi les études sur les corrélations entre le phénotype et le génotype dans la trisomie 21 sont à la base même de la recherche sur cette pathologie. En effet, grâce à l'établissement de relations de cause à effet entre surdosage d'un gène donné et présence d'un trait pathologique particulier, nous pourrions déterminer la fonction précise d'un gène, son rôle dans la maladie, et donc, à terme, découvrir les moyens de corriger ses dysfonctionnements [129] [27]. Pour établir ces relations phénotype/génotype les chercheurs ont besoin de travailler sur des **supports biologiques particuliers**, sur lesquels ils vont pouvoir observer des traits pathologiques précis, des dysfonctionnements spécifiques, mais aussi noter des améliorations potentielles suite à l'administration de molécules sélectionnées.

Ainsi, sur ces modèles biologiques, pourront être testées diverses stratégies thérapeutiques innovantes pour déterminer leurs effets ou leurs toxicités éventuelles. Des **échelles de mesures spécifiques** doivent être prévues pour caractériser les résultats des tests obtenus comme les tests psychométriques ou neuropsychologiques. Des **études sur les structures fonctionnelles** doivent être approfondies, et des **mesures de marqueurs biologiques** seront à rechercher. Enfin, un réseau de recherche associant des cliniciens, des biologistes, des psychologues ou encore des généticiens moléculaires, doit être compétant pour effectuer ces analyses.

### **2.3.2.1. Les modèles biologiques**

#### ➤ **Les modèles humains :**

L'observation du phénotype de la trisomie 21 est en premier lieu faite sur les malades eux-mêmes. Il est évident que ces malades sont la première source d'observation pour permettre de comprendre les mécanismes pathologiques, et en particulier la déficience intellectuelle, pour tenter de trouver des solutions thérapeutiques pour l'amélioration de ces troubles.

Ces analyses consistent à mesurer certains facteurs neuropsychologiques et biologiques caractéristiques de la pathologie. Des grilles d'évaluations ont ainsi été créées pour répertorier et classer les dysfonctionnements, des échelles de mesure ont été mises au point pour évaluer le niveau de la déficience intellectuelle, des normes biologiques et des valeurs usuelles ont été calculées pour l'estimation d'un surdosage protéique (notamment enzymatique) [31].

L'étude des modèles humains s'appuie sur plusieurs types de sujets :

-elle recherche bien évidemment des personnes porteuses d'une trisomie 21 libre, homogène et complète et possédant des atteintes phénotypiques caractéristiques, dont la déficience intellectuelle,

-mais aussi des patients porteurs d'une trisomie 21 partielle (cas rares),

-également des personnes présentant des traits phénotypiques de la trisomie 21 associés à un trouble de l'intelligence mais dont le caryotype ne révèle pas d'anomalies chromosomiques apparentes,

-elle recherche aussi des personnes atteintes de trisomie 21 mais de type « déviants », c'est-à-dire des patients atteints d'un déficit intellectuel très profond, ou à l'inverse des personnes développant des capacités cognitives exceptionnelles.

Ces patients pourront être recrutés par des pédiatres, des généticiens et des cytogénéticiens ainsi que lors des consultations spécialisées mises en place (dans les instituts médicaux spécialisés par exemple). Des études comparatives entre ces différents individus ont permis de définir la présence ou l'absence de tels ou tels phénotypes chez les patients, phénotypes étant la conséquence de l'expression ou pas de certains gènes.

→Du point de vue cognitif :

On peut évaluer les déficits de l'attention, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire et l'apprentissage grâce à des tests psychométriques.

→Du point de vue biochimique :

Des échantillons de sang et de cellules souches (issues du cordon ombilical des patients) sont conservés dans des laboratoires spécialisés. Ces échantillons servent à la recherche.

→Du point de vue structurel :

A l'heure actuelle, la science possède assez peu de moyens pour analyser les structures anatomiques profondes du cerveau des malades. Aux Etats-Unis, il existe des banques de cerveaux issus de patients trisomiques décédés (ayant fait don pour la science). Ces quelques échantillons de biopsie servent à quantifier des niveaux de protéines et à évaluer l'efficacité de certaines molécules testées, au niveau des structures cérébrales. En France, de telles cellules issues du cerveau ne sont pas disponibles. Dans les années à venir il faudrait développer la coopération entre la recherche et la médecine pour pouvoir obtenir des biopsies de cerveaux lors d'interventions chirurgicales sur des patients trisomiques 21 par exemple (avec l'accord des malades en amont).

Un protocole d'examens des signes cliniques et biologiques rigoureux et parfaitement établi doit être suivi lors de la réalisation des différentes mesures. Les évaluations psychométriques et les tests de QI (Quotient Intellectuel) sont effectués selon des bonnes pratiques de réalisation. Nous détaillerons à la suite de ce paragraphe les différentes procédures d'évaluations psychométriques, les techniques d'imagerie fonctionnelle ou encore les marqueurs biologiques utilisés pour mesurer le niveau de la déficience intellectuelle.

Les perspectives futures : Il faut poursuivre les efforts notamment en faisant participer les industries pharmaceutiques et en développant des partenariats gouvernementaux pour le développement de médicaments. Il faut aussi développer la coopération d'une plus large communauté de personnes ayant une trisomie 21 pour réaliser des essais cliniques qui ont besoin de tester de nouvelles molécules.

Conclusion : L'observation des malades est donc un modèle facilement disponible, néanmoins ces modèles humains ont des **limites** auxquelles les chercheurs vont rapidement se heurter. En effet, il n'est pas possible d'explorer en détail les structures anatomiques profondes du cerveau. De même, il n'est pas recommandé de tester des molécules pour lesquelles on ne connaît pas précisément l'efficacité ou la toxicité. Ainsi, l'évaluation précise et détaillée de l'efficacité d'un traitement, chez l'homme, n'est à ce jour pas possible.

C'est pourquoi d'autres modèles, plus complexes à créer ont donc été mis au point.

#### ➤ **Les modèles animaux :**

##### Principes et objectifs :

Afin de comprendre les bases du dysfonctionnement de la trisomie 21 et de valider des molécules potentiellement thérapeutiques chez l'homme, il est indispensable de créer des modèles « mimant » la maladie humaine. Ainsi, pour compléter les études génétiques de la fonction des gènes, les chercheurs ont élaboré des modèles biologiques de la trisomie 21, et plus spécifiquement le modèle rongeur avec la souris *Mus musculus* [143]. En effet, les études sur des modèles souris trisomiques 21 sont une source de valeur représentative et valable pour l'information et la compréhension de l'étiologie des désordres de la trisomie 21. Par la démonstration que certains phénotypes peuvent être recréés chez des souris, en leur introduisant, dans leur génome, une copie de gènes qui sont en cause dans le phénotype humain, il serait alors possible de tester l'hypothèse du dosage génique et, si possible, de définir la relation entre dosage génique et atteintes phénotypiques [144].

La réalisation de ces modèles est très complexe. L'objectif étant d'assigner à certains gènes, ou à des groupes de gènes, un rôle dans les différents traits pathologiques de la trisomie 21

(en particulier la déficience intellectuelle) et d'en préciser les mécanismes à l'échelle moléculaire et cellulaire. De plus, ces modèles animaux permettent une première approche des bases physiopathologiques de la déficience intellectuelle et constituent donc des outils (ou des moyens) précieux pour la recherche sur lesquels les signes cognitifs de la trisomie 21 peuvent être étudiés et pour tester des stratégies thérapeutiques innovantes [144].

Parmi les espèces mammifères présentant des homologies génétiques avec l'homme, la souris est un modèle très intéressant. En effet, les gènes murins retrouvent un homologue humain dans 80% d'entre eux et sont distribués sur 217 régions de syntenie (régions de séquences quasiment identiques entre la souris et l'homme, soit plus de 99% d'homologie de séquence) [143]. Chez la souris, les gènes du chromosome 21 humain sont répartis sur 3 chromosomes : les chromosomes 16 (**MMU16**), 17 (**MMU17**) et 10 (**MMU10**) [145] [146]. Les régions portant des gènes communs sont dites **synthéniques**.

Rappelons qu'il y a une zone du chromosome 21 humain (HSA21) comptant environ 10 à 15 gènes (et peut-être plus), la **DSCR-1** (Down Syndrome Critical Region), qui serait particulièrement impliquée dans le déficit cognitif des patients [131], et c'est cette région qui doit être recréée chez les modèles murins pour les études.

Plusieurs modèles ont été créés au fil des années [83], l'objectif étant de trouver le modèle le plus performant, c'est-à-dire le plus représentatif du chromosome 21 humain, mais la réalisation reste malheureusement très complexe car la création d'un nouveau modèle souris, même si elle paraît simple, prend habituellement plus d'une année, et parfois après plusieurs années d'échecs les chercheurs renoncent, car la création du modèle précis que l'on veut est impossible à concevoir, mais les raisons restent inconnues.

#### Quels sont les modèles créés à ce jour ?

En dépit des échecs rencontrés, des chercheurs ont cependant réussi à créer des modèles animaux. Deux possibilités sont offertes : soit la création de gène(s) en moins, soit la création de gène(s) en plus :

→ Pour certains, on a éteint un gène, on dit alors qu'il est « **KO** » (pour knock-out), car ce dernier semblerait être responsable d'un phénotype précis que l'on veut étudier. L'étude de la mémoire, du sens de l'orientation, du comportement social ou des capacités d'initiatives d'une souris dotée d'un gène KO peut, par exemple, permettre d'analyser l'importance du gène et de mesurer l'effet d'actions thérapeutiques. Exemples : les souris transgéniques ou KO Dyrk1a, KO Cbs, KO App, ou bien KO Sod1.

→ De même, on peut aussi introduire un gène en surnombre pour mimer la duplication d'un gène (obtention de souris transgéniques, par exemple : TgSod1, TgDyrk1a, TgApp) ou la présence d'un segment de chromosome en trop (obtention de souris trisomiques partielles).

Le premier modèle murin qui a été développé fut le prototype **Ts16**. Il s'agit d'une triplification du chromosome 16 murin (MMU16) au complet, soit un total de 165 gènes [147] [148]. Ce modèle montre un certain nombre de caractéristiques phénotypiques de la trisomie 21 mais il entraîne une létalité au stade embryonnaire chez sa descendance. De plus, il est loin d'être parfait car un grand nombre de gènes du MMU16 ne sont pas présents sur le chromosome 21 humain (HSA21) ce qui rend ce premier modèle non représentatif donc non recevable [83].

En second lieu, plusieurs autres modèles ont été mis au point, possédant cette fois-ci une triplification d'un seul segment du MMU16. Il s'agit notamment des modèles **Ts1Rhr**, **Ts1Cje**, **Ms1Ts65** et **Ts65Dn** [149] [150] [151].

Pour chacun de ces 4 modèles le segment tripliqué est différent (voir schéma ci-dessous) [83] :

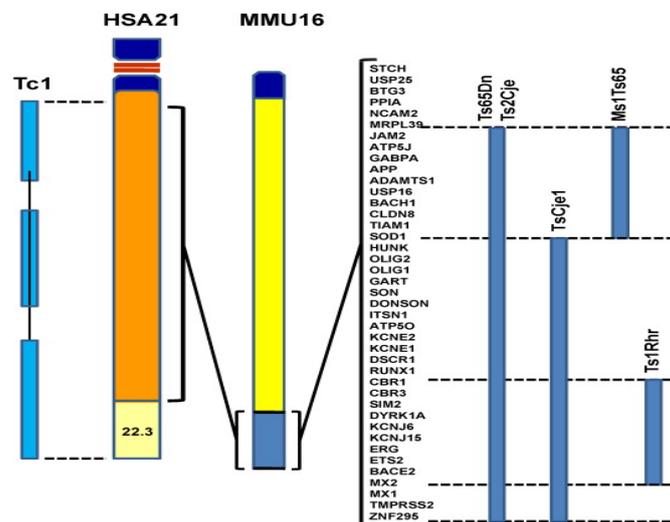


Figure 15 : Schéma d'un HSA21, d'un MMU16 et de différents modèles murins trisomiques  
Sources (Contestabile et al, Communication breaks-Down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome, Progress in neurobiology, 2010)

-Parmi ces modèles, celui le plus utilisé aujourd'hui est le modèle murin **Ts65Dn** [152]. Il possède en trois exemplaires la quasi totalité des gènes du fragment distal (*[Mrpl 39-Znf295]*) du chromosome 16 murin (MMU16), soit 136 gènes orthologues du HSA21, ces mêmes gènes représentent environ 50% des gènes du chromosome 21 humain [27] [153]. Malheureusement, il possède en plus une portion centromérique du MMU17, soit 19 gènes au total, qui n'est pas tripliquée dans la trisomie 21 de l'homme [154] [155]. Cela entraîne des perturbations pour ce modèle. De plus, certains gènes humains ne sont pas présents chez ce modèle, comme par exemple le gène *Cbs*, ce qui rend impossible l'utilisation des souris *Ts65Dn* pour l'étude de ce dernier gène.

-Le modèle **Ts1Rhr** possède une triplication d'un segment plus court de MMU16 (41 gènes orthologues du HSA21) (*[Cbr1-Mx2]*). Sur la quarantaine de gènes que contient ce modèle, plusieurs gènes ont un rôle clé dans les fonctions intellectuelles comme par exemple le gène Dopey2, Dyrk1a ou encore Bace2. Après des analyses comportementales et neurologiques sur ces souris, une équipe de chercheurs [153] a montré que ce segment était nécessaire mais pas suffisant pour exprimer l'ensemble des phénotypes de la trisomie 21.

-le modèle **Ts1Cje** possède une triplication d'un segment contenant 83 gènes du MMU16 orthologues du HSA21 (*[Sod1-Znf295]*).

-le modèle **Ms1Ts65** possède une triplication d'un segment contenant 53 gènes du MMU16 orthologues du HSA21 (*[Mrpl 39-Sod1]*).

Un autre modèle murin très intéressant a été conçu, il se nomme **Tc1**. Ces lignées ont la propriété de posséder la quasi-totalité des gènes du HSA21 soit environ 90% des gènes du chromosome 21 humain [156]. Ce Tc1 constitue donc le meilleur modèle murin réalisé mais malheureusement il possède un trop fort taux de mosaïcisme, c'est-à-dire que seulement 25 à 65% des cellules adultes vont exprimer cette triplication, le reste des cellules étant normales. Même si ce modèle, en apparence performant, ne peut donc pas être utilisé, il permet tout de même d'observer, chez les individus descendants, des atteintes phénotypiques de la trisomie 21, comme par exemple une altération de la plasticité synaptique et des perturbations de l'apprentissage et de la mémoire dépendantes de l'hippocampe [157] [156].

Un modèle spécialement conçu par une équipe française dirigée par Yann Héroult (biologiste, généticien, directeur de l'institut de la souris à Strasbourg), a été créé. Il s'agit d'un modèle transgénique murin, le **Ts1Yah**. A la demande de la Fondation Jérôme Lejeune, ce chercheur a généré, en laboratoire, des souris trisomiques pour le gène Cbs (gène surexprimé dans la trisomie 21). Yann Héroult confit au journal *La lettre de la Fondation Jérôme Lejeune*, Mars 2012 : « La création de ce nouveau modèle de souris représente 2 à 5 années de travail, il a fallu intervenir directement sur des cellules souches embryonnaires de souris puis implanter les cellules modifiées chez l'embryon [...], nous l'avons ensuite croisé avec d'autres souris, ceci pour obtenir une lignée de souris porteuses de la particularité génétique qui nous intéresse (soit 3 gènes Cbs) ». Il a été conçu dans le cadre d'une étude qui évalue l'efficacité d'un inhibiteur de l'enzyme CBS codée par le gène Cbs (programme CibleS21). Ce modèle Ts1Yah s'est révélé représentatif des anomalies cognitives observées dans la trisomie 21 (au regard des tests comportementaux réalisés sur ces souris). Même si ce modèle est viable et représentatif, les résultats des tests comportementaux sur ces lignées, après traitement par un inhibiteur de l'enzyme CBS, se

sont avérés peu encourageants (voir dans le chapitre suivant). Cependant, il continuera d'être utilisé dans le cadre de ce programme pour tester d'autres molécules dans le futur.

Un modèle plus récent, très compliqué à mettre en œuvre, sera certainement bénéfique pour la recherche dans l'avenir. Il s'agit du modèle « Yu » ou Dp(16)1Yey, Dp(17)1Yey, Dp(10)1Yey [158]. Ces souris possèdent en 3 exemplaires tous les gènes souris des chromosomes 16, 17 et 10 synthéniques du chromosome 21 humain (reprend les phénotypes combinés des souris Tc1 et Ts65Dn). Cependant, un certain nombre de gènes ne sont pas représentés car, s'ils existent chez l'homme, ils n'existent pas chez la souris. Néanmoins, c'est le modèle le plus performant et le plus représentatif jamais réalisé jusqu'alors, malheureusement les souris ne sont pas viables.

→ Tous ces modèles, même si aucun n'est parfait, s'améliorent régulièrement et sont d'une aide considérable pour faire avancer la recherche tant pour la connaissance fondamentale que pour l'évaluation de nouvelles thérapeutiques.

Ci-dessous, un schéma représentant les différents modèles murins mis au point jusqu'à ce jour [159] :

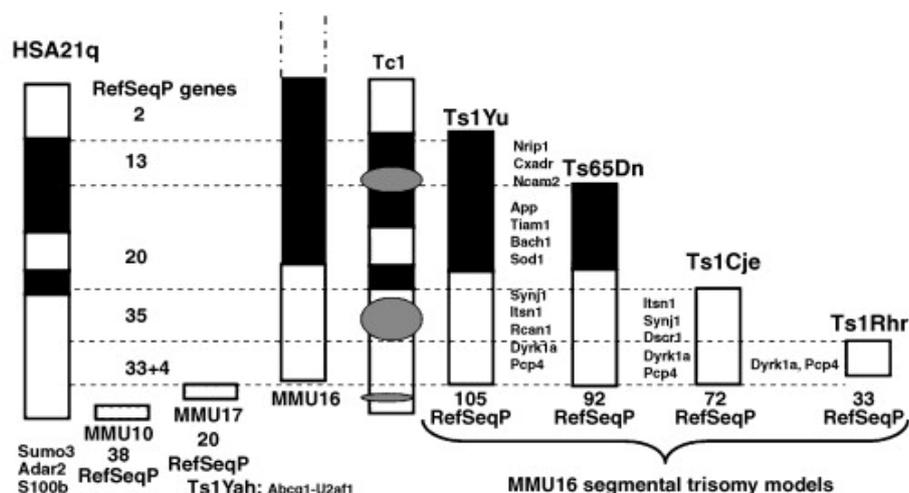


Figure 16 : Schéma des principaux modèles murins de trisomies partielles créés au niveau des 3 régions de synthèse

Sources (Gardiner, Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome, Trends in pharmacological sciences, 2010)

### Quelles sont les méthodes d'obtention de ces modèles ?

Il y a différents types de manipulations cellulaires [143] :

- soit par « accident » après traitement radioactif (exemple Ts65Dn et Ts1Cje),
- soit par manipulation nucléaire (exemple Tc1),
- soit par recombinaisons homologues de type « Cre-lox » (exemple Ts1Yah, Dp(N)Yey).

### Quels sont les avantages de réaliser des études sur les souris [144] ?

- on peut avoir accès à un grand nombre de sujets (car la souris se reproduit très vite : elle est pubère dès l'âge de un mois et demi, sa gestation dure 21 jours et un couple de souris peut avoir jusqu'à 150 descendants par an),
- on peut avoir accès à des tissus qui nous intéressent et qui sont inaccessibles chez l'homme (comme par exemple le cerveau),
- c'est la capacité d'utiliser des techniques performantes pour caractériser les résultats à la fois sur le plan qualitatif et quantitatif,
- la création d'animaux génétiquement modifiés (transgéniques ou trisomiques) est plus facile chez la souris (alors que le rat, par exemple, est beaucoup plus difficile à manipuler),
- on peut contrôler parfaitement la base génétique de ces sujets modifiés,
- le temps est plus court et le coût moindre pour faire le séquençage du génome,
- on peut utiliser les modèles murins in vitro et in vivo pour l'exploration de pathologies,
- remarque : les scientifiques utilisent aujourd'hui encore les descendants des lignées de souris de laboratoires créées au début du 20<sup>ème</sup> siècle aux Etats-Unis car les individus de leurs générations successives sont génétiquement identiques (c'est une caractéristique très intéressante). Ainsi, les aléas génétiques, autres que celui qui est introduit pour l'étude, peuvent être évités.

Prenant tout cela en compte, les avantages sont considérables. Bien sûr cela ne remplace pas les études sur l'homme mais l'utilisation de l'expérimentation sur les modèles murins s'attend à des découvertes. A terme, ils permettront de découvrir plus rapidement des traitements efficaces qui seront ensuite disponibles pour les patients porteurs de trisomie 21.

### Quels types d'études peut-on effectuer sur ces souris ?

- des études de comportement et de mémorisation de tâches (piscine de Morris, reconnaissance d'objets nouveaux, tests d'équilibre, etc.),
- des explorations des structures cérébrales profondes,
- des études de sommeil,
- des études sur la peau ou sur l'œil,
- des études sur le vieillissement,
- des études sur les anomalies du système immunitaire, les leucémies, les cancers,
- etc.

## Conclusions :

-Chaque modèle murin possède ses avantages et ses inconvénients (exemple : le modèle Ts65Dn ne possède que 50% des gènes du chromosome 21 humain et des gènes tripliqués autres que ceux du chromosome 21 humain ; et le chromosome 21 humain, présent en mosaïque dans la lignée Tc1, n'est complet qu'à 92% environ).

-Au-delà des séquences de gènes connues, chaque espèce contient des séquences de régulation spécifiques. Le rôle de l'**épigénétique** est donc également à prendre en considération lors de l'étude de ces modèles.

-Il est important de noter que l'objectif n'est pas de comparer les comportements humain et murin, mais de visualiser des atteintes organiques spécifiques (hippocampe ou cervelet par exemple), de suivre la neurogénèse, la plasticité synaptique et le développement cérébral de façon général. La compréhension des bases du déficit cognitif parmi les différents modèles de souris permet de guider la découverte thérapeutique. En conséquence, ils permettent aux chercheurs de mesurer les résultats d'une normalisation des effets de la surexpression génique, par l'administration d'une molécule thérapeutique ciblée.

Mais les modèles de souris sont inévitablement limités, ce qui conduit à développer des modèles alternatifs comme les modèles cellulaires.

### ➤ **Les modèles cellulaires :**

La recherche directement ciblée sur l'homme et notamment sur les cellules cérébrales est bien évidemment exclue. En effet, chez l'homme, sous réserve de recueillir un consentement, il n'est pas éthiquement envisageable d'aller plus loin que des prélèvements de sang ou de peau ou éventuellement de tissus particuliers.

(Remarque : Aux Etats-Unis il existe des banques de cellules cérébrales prélevées chez des sujets trisomiques 21 ayant autorisés cette procédure de prélèvement invasif postmortum, exemple la NICHD Brain Bank ou encore la IBR Brain Bank. Ces cellules sont très précieuses pour la recherche).

Mises à part les cellules cérébrales qui ne sont disponibles qu'aux Etats-Unis, dans les autres pays il a été organisé des banques de cellules spécialisées qui ont pour but de recueillir des prélèvements de patients et de leurs familles. Ces cellules prélevées vont être utilisées par les scientifiques pour mener la recherche thérapeutique sur la déficience intellectuelle. Elles sont recueillies au sein d'établissements médicaux spécialisés (exemple l'Institut Jérôme Lejeune à Paris) et de laboratoires d'analyses médicales conventionnés pour cette opération particulière.

Au commencement, une recherche innovante s'est basée sur la culture de lignées de cellules sanguines, appelées cellules lymphoblastoïdes. Cette technique était utilisée déjà depuis de nombreuses années et permettait les études de cytogénétiques ou encore la réalisation de caryotypes. Mais l'inconvénient de ces cellules, qui sont issues du mésoderme humain, est qu'elles sont assez éloignées, structurellement et fonctionnellement, des cellules nerveuses qui nous intéressent. En effet, elles pourraient ne pas présenter les mêmes caractéristiques génétiques que les cellules nerveuses.

Pour cette raison, il a ensuite été préféré l'utilisation des fibroblastes, cellules issues de la peau, pour étudier les effets d'un traitement particulier. En effet, les fibroblastes, sont génétiquement plus proche des cellules nerveuses car la peau et le système nerveux proviennent à l'origine du développement d'un même tissu, l'ectoderme. Cependant la culture de ces cellules reste très lente.

Ainsi, depuis peu, une autre source de cellules humaines est disponible pour la recherche. Il s'agit des cellules iPS (induced Pluripotent Stem) [159] [160]. Ce sont des cellules adultes différenciées de fibroblastes humains, qui vont être déprogrammées par une technique bien précise, elles seront alors rendues à un état de cellules pluripotentes (non différenciées). Puis elles seront reprogrammées en un tissu particulier et notamment en cellules de type cellules nerveuses.

Ci-dessous, le schéma illustre les techniques d'obtention des cellules iPS :

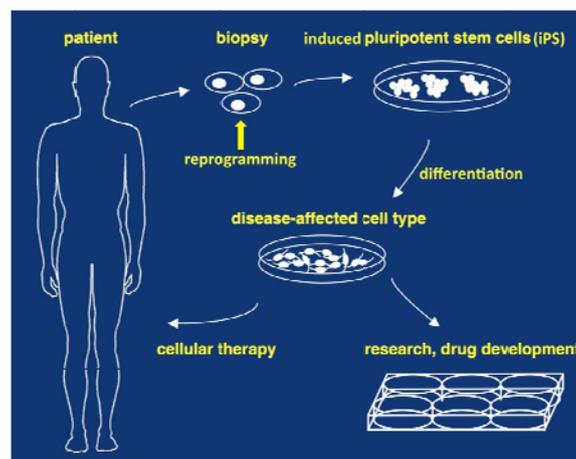


Figure 17 : Schéma représentant le processus d'obtention des cellules iPS

Sources (d'après [http://wa3230.mj13.serverdomain.org/cms/upload/Bilder/cellomics\\_rd2.jpg](http://wa3230.mj13.serverdomain.org/cms/upload/Bilder/cellomics_rd2.jpg))

Cette technique a été récompensée par un prix Nobel pour le biologiste japonais Shinya Yamannaka en 2012 ([www.wikipedia.fr](http://www.wikipedia.fr)). La technique en est encore à ses débuts. Ces cellules iPS seraient potentiellement très utiles pour déterminer les caractéristiques neuronales de la trisomie 21 et également pour prédire une réponse à une thérapeutique pharmacologique en in vivo. De même, elles permettraient de tester les variations

interindividuelles à ces traitements. La création de ce nouveau modèle cellulaire humain apporte un essor formidable pour la recherche notamment pour tester de nouvelles molécules et permettrait de s'affranchir de toute recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines [159].

### **2.3.2.2. Les outils d'évaluations psychométriques**

Pour mesurer et tester les fonctions cognitives (à la fois psychomotrices et intellectuelles) des individus porteurs de trisomie 21, des tests spécifiques, adaptés à l'homme et à l'animal, ont été élaborés. Les observations et les résultats de ces tests permettent aux chercheurs d'évaluer le niveau de l'atteinte cognitives (c'est-à-dire les perturbations, les déficits, les retards), mais surtout d'estimer l'efficacité éventuelle d'une stratégie thérapeutique mise en place. Les tests sont donc utilisés d'une part pour évaluer l'atteinte des malades, et d'autre part, pour estimer les effets d'un traitement administré aux malades dans le but de corriger leurs déficiences multiples.

#### **➤ Chez l'homme :**

Comme le médecin, le psychologue peut travailler au côté du patient dans le but de l'aider ou de veiller à son bien-être (rôle de la psychologie clinique) ; ou bien travailler au service de la recherche afin de recueillir des connaissances sur l'être humain et les pathologies (maladies) du cerveau en général [161].

Dans toutes les études cliniques, il est essentiel d'avoir des critères d'évaluation pertinents, en particulier pour ce qui concerne l'appréciation de l'intelligence (situation actuelle, progrès intellectuels ou comportementaux). Il existe plusieurs **outils psychométriques** qui évaluent l'intelligence des personnes porteuses de trisomie 21. On peut également employer le nom « **d'échelles de mesure** ».

Chacune de ces échelles va évaluer des compétences spécifiques, sur des sujets bien définis concernant leur âge ou leur nationalité (parlant anglais ou français par exemple), en comparant les performances des sujets atteints de trisomie 21 par rapport à une population normale de référence. Les résultats des tests représentent une manière de percevoir le patient dans un ou plusieurs domaines spécifiques comme l'attention, la mémoire, les connaissances, le raisonnement, la sociabilité, l'autonomie, etc. Ils sont rendus sous forme de **quotients de développement (QD)** ou d'**âges de développement (AD)**.

Les épreuves choisies dans ces évaluations varient en fonction des objectifs de l'étude, et des particularités des patients (fatigabilité, difficultés du langage). Ce ne sont pas forcément

les mêmes épreuves que le psychologue aurait choisi pour réaliser un bilan d'orientation scolaire par exemple [161]. Il est donc important de chercher les outils psychométriques les plus adaptés.

Nous allons développer très brièvement quelques exemples (liste non exhaustive) d'outils psychométriques rencontrés dans les études de recherche (références sur le site gappesm.net) :

-En France, les chercheurs utilisent très souvent **le test Brunet-Lézine Révisé** ou « échelle de développement psychomoteur de la première enfance ». Ce test évalue le développement psychomoteur dans quatre domaines distincts : domaine postural, coordination oculomotrice, langage et sociabilité. La tranche d'âge pour les patients trisomiques 21 est de 6 mois à 42 mois environ (pour les sujets normaux elle est de 2 mois à 30 mois). La langue utilisée est le français (d'où son utilisation fréquente dans les pays francophones). Malgré sa pertinence, elle n'évalue pas l'intelligence des patients, il faudra donc utiliser d'autres échelles plus adaptées.

-Pour mesurer l'intelligence dans la population (toutes maladies confondues), c'est l'échelle de Wechsler qui est tête de file. **La WAIS III** (appliquée depuis 2000) est l'échelle d'intelligence pour adulte. Le test est divisé en 2 groupes de subtests, permettant d'obtenir une mesure de QI verbal (6 épreuves verbales : information et compréhension générales, raisonnement arithmétique, mémoire immédiate, analogies, vocabulaire) et de QI de performance (5 épreuves de performance mettant en jeu les qualités perceptives et les capacités d'analyse et de raisonnement du sujet : classement et complètement d'images, assemblage de cubes et d'objets, codification...). Elle inclut aussi des indices plus spécifiques comme la compréhension verbale, l'organisation perceptive, la vitesse de traitement et la mémoire de travail. Chez l'enfant de 6 à 17 ans, on utilisera la **WISC III** (appliquée dès 1996), qui comporte des tests verbaux et des tests de performance. Rappelons que les résultats obtenus à ses deux types de tests (WAIS III et WISC III) permettent de calculer le QI qui va refléter la position relative de l'individu par rapport à sa classe d'âge, et non pas un résultat simplement isolé.

-Concernant l'intelligence, notons que l'échelle de **Stanford-Binet** est également très pertinente. C'est une échelle d'évaluation globale de l'habileté mentale qui estime le degré de développement intellectuel de l'enfant (2 ans à 24 ans). Dans ce même registre, nous classerons l'échelle **NEMI** (Nouvelle Echelle Métrique de l'Intelligence) qui évalue l'intelligence et les connaissances générales chez les enfants de 3 à 14 ans.

-En recherche, une échelle qui est communément utilisée est celle de **Vineland** (ou VABS). Son but est de tester l'adaptation sociale aux situations de la vie courante. L'avantage de ce test est qu'il permet des observations directes sur les patients mais aussi indirectes par

l'intermédiaire des parents qui doivent remplir un formulaire. Cette échelle s'avère être plus exacte et plus reproductible que ce que l'on espérait. Les patients peuvent être évalués jusqu'à 18 ans.

-En recherche toujours, une autre échelle mérite notre attention, l'**échelle de Bayley** (ou Bayley Scales of Infant Development). Elle mesure le développement global de l'enfant. C'est une échelle internationale (en anglais uniquement) reconnue dans le monde entier, son efficacité est approuvée.

-Actuellement, l'échelle la plus fréquemment employée en recherche clinique concernant la trisomie 21 est la **Griffiths** (Griffiths Mental Developmental Scales). Elle est plus complète que les précédentes car elle permet d'évaluer le développement de l'enfant dans différents domaines tels que la locomotion, l'autonomie, la compréhension verbale, la coordination visuo-manuelle, la performance et le raisonnement pratique. Les patients sont âgés de 6 mois et jusqu'à l'âge adulte.

-Une des difficultés qui réside dans ces tests est l'utilisation de la langue employée, d'où le choix d'utiliser le plus souvent des tests non-verbaux. Il existe donc pour cela des échelles qui ne font pas intervenir le langage : par exemple la **Borel-Maisonny** ou encore la **PM 47** (Progressive Matrices). Cette dernière mesure le raisonnement non verbal et les capacités inductives de la personne, en complétant une suite logique par exemple. Elle est applicable à partir de l'âge de 10 ans et jusqu'à l'âge adulte.

Remarque : En fait, les échelles d'évaluations sont très nombreuses, en fonction des domaines à explorer, et plus d'une vingtaine sont régulièrement utilisées. Deux difficultés sont à noter :

-les échelles sont adaptées le plus souvent à une population à QI normal et sont donc peu sensibles en cas de déficience intellectuelle ; c'est pourquoi des **échelles spécifiques de la trisomie 21** sont à créer : des collaborations internationales proposent d'ores et déjà des points d'évaluation comme l'**ACTB** (Arizona Cognitive Test Battery) [162]. Ce test a été développé spécialement pour mesurer le phénotype cognitif des personnes trisomiques 21. Il comprend de nombreux outils neuropsychologiques qui vont évaluer les fonctions cognitives générales à la fois du cortex préfrontal, de l'hippocampe et du cervelet (aires cérébrales préférentiellement atteintes dans la trisomie 21). Elle a été conçue à partir de la CANTAB (Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery). Elle a déjà prouvé son efficacité [162].

-les caractéristiques biométriques des tests prennent rarement en compte les **effets « test / re-test »** (la personne est habituée au test, elle en a déjà fait l'expérience et sera donc plus performante) pourtant indispensables à connaître dans le cas d'études cliniques.

→En annexe 3, un tableau récapitulatif des différents outils psychométriques dans le domaine de l'intelligence nous donne l'ensemble des tests actuels.

#### Réalisation des tests :

La durée totale des examens est variable en fonctions des tests. Généralement elle s'échelonne entre 25 minutes et 1 heure, durée pendant laquelle le patient (enfant ou adulte) devra rester attentif et conciliant aux tâches qui lui seront demandées [161]. Ce dernier critère est souvent problématique car le patient peut montrer des signes de fatigue, il peut être vite être distrait ou démotivé, d'où l'intérêt de réaliser des tests courts et attractifs (sous forme de jeux par exemple) pour que les résultats de ces examens soient représentatifs et exploitables.

Concernant les **examineurs**, il peut s'agir de médecins généralistes, de cytogénétiiciens, d'orthophonistes, de psychologues ou de psychomotriciens, tous ayant une formation adaptée pour réaliser ces tests et pour l'appréciation des résultats. Le contact, la communication, le rapport en général, entre l'examineur et le patient sont très importants, il vont jouer un rôle fondamental dans le déroulement de l'expertise. Bien sûr, l'examineur reste un être vivant et donc des **biais** demeurent. En effet, chaque observateur a son jugement propre qu'il est difficile de standardiser et de plus, ce n'est pas toujours le même examineur qui va réaliser les entretiens et les observations. C'est pourquoi il existe aussi un autre moyen, assez prometteur, il s'agit de **l'utilisation de l'ordinateur** pour évaluer les patients. Il permet notamment d'éviter certains biais comme l'examineur, les évaluations pourront être plus faciles à réaliser et pourront durer plus longtemps et donc être plus perforantes.

#### Conclusion :

Les recherches en psychologie ont 4 grands objectifs [161] :

- enrichir les connaissances sur les maladies,
- trouver des traitements,
- améliorer les prises en charge ou prévenir les troubles,
- dispenser des informations aux familles pour la prévention.

La participation d'un patient aux évaluations psychologiques ne porte pas atteinte à son intégrité mais au contraire, elle peut lui permettre d'être mieux suivi, et, pour la famille, de recevoir des conseils pour l'aider à progresser par exemple. La participation à une recherche constitue une véritable valorisation pour la personne handicapée car elle sent que l'on s'intéresse à elle alors qu'elle est parfois écartée de certaines activités à cause de ses

difficultés. Dans tous les cas les recherches en psychologie se feront toujours dans le plus grand respect du patient [161].

➤ **Chez l'animal :**

Les tests d'évaluations psychométriques ou neuropsychologiques sont des tests comportementaux qui évaluent les aspects cognitifs et moteurs chez l'animal.

Une cohorte d'individus sera observée par des chercheurs pendant une période déterminée et un protocole analytique extrêmement précis doit être mis en place avant le début de l'expérimentation et devra être strictement respecté tout au long du travail. A la suite de cet exposé nous détailleront succinctement les principaux tests de comportement qu'utilisent les chercheurs à l'heure actuelle et pour chacun des tests que subira l'animal, des caractéristiques, propres à ce test, seront citées.

Dans un premier temps il faut composer des cohortes, c'est-à-dire des échantillons d'individus que l'on va tester. Différents modèles de souris sont disponibles, celui qui est le plus fréquemment utilisé, car le plus performant à l'heure actuelle, est le modèle Ts65Dn. Il faut déterminer quels types de souris on va utiliser : leur âge, leur sexe, leur poids parfois, leurs habitudes alimentaires, leur aptitude à vivre en groupe, etc ; ainsi que le nombre d'individus qui composera notre cohorte.

Puis les chercheurs peuvent passer aux expérimentations.

A la suite, nous développons quelques exemples de tests effectués en laboratoire sur l'animal :

**-le champ ouvert (Open-Field) :**

Ce test analyse le comportement exploratoire de la souris dans un espace clos. Il permet de mesurer par exemple le niveau d'activité basale, la locomotion ou encore l'activité exploratrice d'une lignée murine (en quelques sortes sa curiosité) [143].

Chaque animal va pouvoir explorer les lieux pendant un laps de temps défini, les chercheurs pourront mesurer différents paramètres comme la distance parcourue, la vitesse, le temps passé dans des zones précises (comme la périphérie ou le centre de l'enceinte) ou bien l'habituation de l'animal au cours du temps. Ces mesures sont enregistrées pour chaque animal. L'enceinte est ensuite minutieusement nettoyée pour laisser la place au prochain cobaye.

### **-la reconnaissance d'un nouvel objet ou la NOR (Novel Object Recognition) :**

Il évalue la reconnaissance d'un nouvel objet par rapport à un ancien. Ce test est utilisé pour évaluer la mémoire de travail des animaux et évaluer leur curiosité instinctive pour la nouveauté [143].

On utilise la même arène que dans le test précédant, deux objets sont placés au sol, l'animal va les explorer pendant un temps défini puis un des objets sera remplacé par un nouvel objet et l'animal va les explorer pendant ce même temps défini. Les chercheurs vont mesurer le temps d'exploration du nouvel objet et de l'objet familier. Ils détermineront un indice qui caractérisera les capacités de reconnaissance, et donc de mémoire, de l'animal.

### **-la piscine de Morris ou la MWM (Morris Water Maze) :**

Elle permet de mesurer l'orientation et la mémoire spatiale de la souris dans une piscine particulière contenant une plateforme submergée dans un endroit déterminé [143].

Les chercheurs mesurent la distance parcourue par l'animal pour atteindre la plateforme. Différentes versions de piscines existent : la version plateforme cachée (pour estimer les capacités de mémorisation spatiale, mémoriser une localisation), la version reversale (pour évaluer leur aptitude à oublier un apprentissage acquis précédemment et à apprendre une nouvelle localisation), la version mémoire à long terme (les mêmes sont réaliser après une longue période de repos (plusieurs jours), pour tester la mémoire de référence de la souris), enfin la version mémoire de travail (on teste l'animal plusieurs fois par jour et plusieurs jours consécutifs, en changeant à chaque fois la plateforme de place, cela permet d'estimer l'apprentissage à très court terme).

### **-le labyrinthe en T et en Y, ou la T-Maze (TM) et la Y-maze (YM) :**

Il permet de tester les fonctions cognitives générales, notamment la mémoire de travail, c'est-à-dire la mémoire intuitive [143].

Il s'agit d'un labyrinthe à trois bras, décorés avec différents motifs plus ou moins attrayants pour l'animal. La souris est placée deux fois de suite dans le labyrinthe et l'on va observer les capacités de l'animal de se souvenir du chemin emprunté lors de son premier passage.

### **-le test de la barre tournante (la Rotarod) :**

Il teste la coordination motrice des souris [143].

L'évaluation se fait via la mesure du temps de maintien de l'animal sur une barre en rotation.

### **-le test de la reconnaissance sociale :**

Il mesure les capacités de reconnaissance d'individus déjà rencontrés ou bien d'individus inconnus [143].

L'animal va naviguer entre trois chambres. Dans un premier temps l'animal est seul, il explore les lieux (c'est la phase d'habituation) ; puis on place un autre animal dans une cage de l'une des chambres et on libère notre cobaye (c'est la phase de sociabilité) et on mesure le temps passé à renifler la cage de l'inconnue ; puis une nouvelle souris est placée dans une deuxième cage mais dans une autre chambre que la première inconnue (c'est la phase de la préférence sociale à la nouveauté), encore une fois on va mesurer le temps passé à renifler la souris étrangère.

**-le contexte de peur conditionnée, Context fear conditioning (CFC) :**

La souris est placée dans une chambre qu'elle va explorer pendant quelques minutes, puis elle va recevoir un choc électrique avant de regagner sa cage. L'apprentissage et la mémoire dans ce contexte sont mesurés lors du retour de l'animal dans cette même chambre après un petit laps de temps, par l'enregistrement des temps où la souris « se bloque » (cesse tout mouvement excepter les mouvements respiratoires) [143].

Conclusion :

Voici donc un panel de tests comportementaux que les chercheurs mènent au sein de leurs laboratoires pour étudier des capacités cognitives des modèles de souris trisomiques, et évaluer l'efficacité ou non des traitements testés.

**2.3.2.3. Les explorations du cerveau : l'imagerie structurelle**

Pour permettre d'explorer les zones du cerveau des patients trisomiques 21, différentes techniques existent. Les objectifs des explorations des structures cérébrales des malades sont :

- de visualiser et de quantifier des dysfonctionnements dans le cerveau,
- de déterminer des zones spécifiques du cerveau qui sont atteintes,
- de comprendre les mécanismes à l'origine de la déficience intellectuelle.

Pour cela, les techniques d'imagerie vont donc permettre de visualiser les anomalies neuroanatomiques et électrophysiologiques communément rencontrées. A la suite, nous aborderons les techniques d'imagerie dans le cadre de la recherche thérapeutique sur la déficience intellectuelle de la trisomie 21. En effet, dans la perspective de trouver des traitements potentiels, l'imagerie structurelle représente un outil formidable pour :

- mesurer l'efficacité du traitement instauré,
- suivre, tout au long du traitement, les améliorations anatomiques et électrophysiologiques qui sont engendrées.

En complément des études menées sur le génotype, l'analyse structurale du cerveau va permettre de montrer les fonctions des gènes responsables de la déficience intellectuelle, notamment ceux qui sont directement impliqués dans la neurogénèse, la neurodégénérescence ou encore le fonctionnement des synapses.

Pour effectuer toutes ces investigations, la recherche va se servir de différents modèles, animaux d'une part, et humains d'autre part, en comparant les observations faites sur des sujets trisomiques 21 par rapport à des sujets sains.

Les techniques disponibles à l'heure actuelle pour explorer les structures du cerveau sont très variées.

- Dans un premier temps, nous pouvons distinguer celles qui utilisent l'imagerie statique (non dynamique) :

-la radiographie (rayons X)

-les ultrasons

-les champs magnétiques

Concernant la **radiographie**, cette technique, déjà ancienne, a pour objectif de réaliser des clichés de l'organisme, dont l'image sera ensuite analysée pour déterminer une anomalie anatomique particulière (elle a surtout un intérêt anatomique). Les radiographies simples ou numérisées, dans le cadre de l'exploration des structures cérébrales, sont peu utilisées car elles ne permettent pas de visualiser des images suffisamment claires. A l'inverse, l'utilisation du **scanner** (TDM, CT scan...), montre des clichés bien plus nets et donc plus exploitables pour les médecins et les chercheurs. Il permet de montrer les volumes des structures cérébrales. Le scanner est par conséquent un outil fondamental pour la médecine pour rendre compte des anomalies de taille du cerveau et des différentes aires qui le composent ; mais aussi pour la recherche thérapeutique, car il permettrait de montrer l'évolution de la pathologie suite à l'instauration d'un traitement.

Remarque : Dans certains cas, la radiographie peut être couplée à l'injection de produits de contraste (par exemple Produits de Contraste Iodés) pour amplifier l'image et permettre l'obtention de meilleurs résultats. Toutefois, elle peut générer des allergies ou des intolérances chez les patients. Ces dernières sont davantage utilisées pour réaliser des artériographies ou des angio-scanner (si suspicion d'AVC par exemple).

Concernant les ultrasons, représentés par le **Doppler** et l'**échographie**, ce sont d'autres stratégies performantes.

Concernant l'utilisation des champs magnétiques, ces techniques sont largement utilisées pour l'exploration du cerveau avec en tête de file l'**IRM** (Imagerie par Résonance

Magnétique) qui permet de visualiser des volumes du cerveau. En utilisant différentes séquences, l'IRM peut être complétée par l'IRM fonctionnelle (ou **IRMf**), très utilisée aujourd'hui. Dans d'autres cas, on préférera la **MEG** (Magnéto-encéphalographie) très utilisée dans la caractérisation et le suivi des épilepsies.

- Dans un deuxième temps, nous citerons une technique qui utilise l'imagerie fonctionnelle (dynamique), c'est-à-dire qui mesure le fonctionnement des structures cérébrales :

Il s'agit du **PET scan** (tomographie en émission de positon). Cette technique innovante utilise du glucose radioactif pour détecter une activité cérébrale lors d'un exercice cérébral particulier (faisant appel au fonctionnement du cerveau).

Son principe est assez simple, il mesure la consommation en glucose radioactif des cellules cérébrales lorsqu'elles vont être stimulées par une action faisant appel à leur fonctionnement. Les données sont ensuite retranscrites par ordinateur pour visualiser les zones cérébrales ayant consommé ce glucose et donc ayant une fonction dans la réponse au stimulus. Ainsi, il est possible de regarder la manière de fonctionner du cerveau, de savoir quelles zones sont préférentiellement sollicitées pour une action particulière, comme par exemple le langage, le raisonnement (calcul mental,...), la locomotion, etc. Le PET scan permet donc de caractériser les zones du cerveau qui sont atteintes dans la trisomie 21 et peut permettre d'établir des cartes des zones du cerveau impliquées dans les mécanismes cognitifs.

Nous l'avons vu précédemment, il y a aussi l'**IRMf** qui est fréquemment utilisée.

Dans ce contexte d'imagerie fonctionnelle citons enfin l'**électro-encéphalogramme** (EEG).

→ Les outils d'évaluation des structures cérébrales citées ci-dessus ont donc permis de mettre en valeur les dysfonctionnements et les anomalies chez les individus porteurs de trisomie 21 : nous l'avons évoqué dans le chapitre précédent, il existe différents types de perturbations du cerveau, citons quelques exemples :

- Au niveau anatomique :

-une diminution du volume total du cerveau et de certaines aires (cortex préfrontal, hippocampe, cervelet par exemple),

-une diminution de la densité des cellules nerveuses dans l'hippocampe (surtout des cellules granulaires),

-une atrophie des expansions dendritiques qui composent les neurones (diminution des ramifications dendritiques),

-une diminution du nombre des synapses.

- Au niveau fonctionnel :

-altération de la LTP et de la LTD (altération des synapses, troubles de la plasticité synaptique),

-anomalies des canaux ioniques  $Na^+/K^+$ , perturbant l'influx nerveux.

- Au niveau du vieillissement du cerveau :

-lésions cérébrales, plaques séniles (ou plaques amyloïdes),

-troubles de la myélinisation.

Tous ces constats ont été observés chez les patients humains, enfants et adultes, mais également sur des modèles murins (plus particulièrement le modèle Ts65Dn) ces derniers ont d'ailleurs permis des investigations plus approfondies (car pour des questions éthiques, chez l'homme, certaines techniques invasives ne sont pas permises).

→A présent, nous pouvons élargir le domaine d'action, et penser à l'utilisation des ces mêmes techniques performantes pour aider la recherche thérapeutique sur la déficience intellectuelle. L'hypothèse qu'un traitement puisse, par exemple, avoir un effet sur la neurogénèse (et donc sur le volume du cerveau) chez un enfant trisomique 21, alors on pourrait suivre par IRMf ou par Scanner l'augmentation du volume. Il en va de même pour l'évaluation de la LTP après administration d'un traitement particulier : par des mesures électro-encéphaliques on pourrait apprécier et quantifier les améliorations promises. Elles pourraient aussi permettre d'imaginer des traitements qui puissent modifier le système de fonctionnement du cerveau trisomique 21.

Conclusion : Les explorations du cerveau permettent de comprendre les relations entre la maturation structurelle du cerveau et l'acquisition de compétences cognitives, ainsi que de comprendre l'impact du développement cérébral sur la déficience intellectuelle.

#### **2.3.2.4. Les marqueurs biologiques (biomarqueurs)**

Dans la trisomie 21, la présence de trois chromosomes 21 au lieu de deux, a pour conséquence une augmentation d'environ 50% la synthèse des protéines codées par une partie des gènes de ce chromosome. Cette corrélation entre le nombre de copies d'un gène et la quantité de son produit est appelé « effet de dosage génique » [11] [163] [164]. Cet effet de dosage génique aura des conséquences sur le fonctionnement normal de l'organisme tant au niveau cellulaire que métabolique. Identifier les gènes du chromosome 21 puis déterminer leurs fonctions et mesurer les dysfonctionnements qu'ils engendrent, par l'intermédiaire d'une surexpression de marqueurs biologiques spécifiques (enzymes, facteurs inflammatoires, hormones, neurotransmetteurs), sont donc des moyens d'évaluation

de la pathologie. Agir vers une régulation de ces biomarqueurs est donc un moyen très intéressant pour améliorer les atteintes de la trisomie 21.

➤ **Définition des biomarqueurs :**

Nous définirons les biomarqueurs comme tous les corps chimiques qui peuvent être mesurables et dont les taux sanguins (ou cérébraux dans certains cas) ne sont pas conformes à la population générale. Ainsi, l'identification de biomarqueurs spécifiques est un bon moyen pour la recherche pour comprendre la physiologie de la pathologie et, à terme, créer des cibles thérapeutiques potentielles visant à normaliser les taux ces biomarqueurs.

➤ **Objectifs de l'utilisation des biomarqueurs :**

L'intérêt est de déterminer les concentrations sanguines, chez les personnes trisomiques 21, d'entités chimiques particulières dont les taux sanguins sont anormalement élevés par rapport à la normale. Ces anomalies quantitatives seront ensuite plus précisément étudiées, et on va chercher à déterminer les origines de ces perturbations métaboliques.

Remarque : Il existe différents marqueurs qui rendent compte de la trisomie 21, nous nous intéressons ici uniquement à ceux qui sont corrélés à une déficience intellectuelle.

Les investigations, rendues possibles par des manipulations génétiques entreprises sur des modèles biologiques, vont mener les chercheurs à identifier des corrélations directes entre la surexpression d'un gène du chromosome 21 et la surproduction d'une entité chimique dans le sang. Ainsi, les chercheurs ont pu conclure sur l'existence de biomarqueurs caractéristiques de la trisomie 21 et qui sont les témoins d'un dérèglement (en d'autres termes, ce sont tous les examens complémentaires sanguins, donc biologiques, capables de mesurer les anomalies responsables de la déficience intellectuelle).

➤ **Les différents types de biomarqueurs marqueurs de l'affection :**

→ Premier niveau d'action : ceux qui sont corrélés à l'activité du traitement et qui rendent compte indirectement de l'efficacité du traitement (on n'agit pas directement sur le biomarqueur, mais on se sert du biomarqueur pour évaluer la gravité de l'affection d'une part (1), et évaluer l'efficacité d'un traitement d'autre part (2)) :

Exemple n°1 :

L'hypothèse que le niveau de concentration de l'**homocystéine** serait corrélé à la déficience intellectuelle de la trisomie 21 =

- (1) Une diminution de la concentration de l'homocystéine dans le sang des patients trisomiques 21 pourrait être le témoin de la déficience intellectuelle.

L'hypothèse que l'administration d'un inhibiteur de la CBS aurait pour conséquence une amélioration des capacités cognitives =

- (2) En dosant régulièrement l'homocystéine dans le sang on pourrait suivre l'efficacité du traitement.

Exemple n°2 :

L'hypothèse que la concentration sanguine en **acétylcholine transférase** serait le témoin d'une dégénérescence de la voie BFCN (et donc d'une déficience intellectuelle) dans la trisomie 21 =

- (1) Une diminution de la concentration de l'acétylcholine transférase serait le témoin d'une déficience intellectuelle.

L'hypothèse que l'administration d'un inhibiteur de l'acétylcholine estérase, le donépézil, aurait pour conséquence une inhibition de la dégradation de l'acétylcholine transférase, donc une augmentation de sa concentration dans le sang =

- (2) En dosant, tout au long du traitement, la concentration de l'acétylcholine transférase on pourrait suivre l'efficacité du traitement.

Remarque : Concernant la dégénérescence de la voie BFCN, il serait également intéressant de suivre le **marqueur protéique p75** (le biomarqueur) suite à une injection intraventriculocérébrale de NGF (le traitement).

Exemple n°3 :

Dans l'hypothèse que les taux sanguins de la **protéine kinase** spécifique, DYRK1A, puisse être corrélée aux troubles des fonctions cognitives de la trisomie 21 =

- (1) Une augmentation de la concentration, dans le sang des malades, de la protéine kinase DYRK1A est le témoin d'une déficience intellectuelle qui résulte de la surexpression du gène Dyrk1a (cette enzyme serait le reflet de la surexpression du gène).
- (2) On émet alors la possibilité de suivre les niveaux de cette kinase, au cours d'un traitement spécifique par l'EGCG, pour rendre compte de l'efficacité ou non de ce traitement.

→Deuxième niveau d'action : ceux qui sont sensibles à un traitement donc qui aident directement pour le suivi du traitement (on agit directement sur le biomarqueur pour corriger

les défaillances intellectuelles, on modifie leur concentration pour rétablir l'équilibre normal, et donc améliorer la pathologie) :

- ✓ soit en administrant directement chez le malade, la molécule qui est déficitaire :

Exemple n°1 :

L'hypothèse qu'une hypothyroïdie puisse être corrélée à une déficience intellectuelle. Les biomarqueurs seraient une diminution de T3L et T4L et une augmentation de la TSH. L'administration d'une hormone thyroïdienne synthétique, la L-thyroxine, peut rééquilibrer les niveaux de ces biomarqueurs et donc améliorer les fonctions intellectuelles des patients.

Exemple n°2 :

L'hypothèse qu'une défaillance en acide folique puisse être corrélée à une déficience intellectuelle : Un supplément en acide folinique par exemple (cf étude ENTRAIN), pourrait permettre de rééquilibrer le niveau et donc améliorer les capacités cognitives des patients.

- ✓ soit en administrant une molécule thérapeutique qui va agir et réguler directement le biomarqueur :

Exemple n°1 :

L'hypothèse qu'une neuro-inflammation puisse être à l'origine d'une dégénérescence des cellules nerveuses dans la trisomie 21 et dans la maladie d'Alzheimer, elle-même corrélée à une déficience intellectuelle : l'existence de biomarqueurs neuro-inflammatoires rend compte de cette inflammation des cellules nerveuses. L'administration de la minocycline (un antibiotique à propriétés anti-inflammatoires) va inhiber directement ces facteurs inflammatoires.

-soit en administrant chez le malade une molécule qui va inhiber le biomarqueur :

Exemple n°2 :

Dans la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21, une atteinte des performances intellectuelles est diagnostiquée. Des études structurales du cerveau des malades permettent de mettre en évidence la présence de plaques amyloïdes néfastes. Au niveau sanguin, un biomarqueur peut être mis en valeur, il s'agit de la protéine  $\beta$ -APP. Utiliser un inhibiteur de cette protéine serait alors une stratégie potentielle pour traiter la déficience intellectuelle des malades.

#### ➤ **Remarque concernant l'effet de dosage génique :**

Nous avons parlé précédemment d'un effet de dosage génique, mais ce dernier n'est pas observé avec tous les gènes du chromosome 21 génique [11]. Il a été démontré pour une

petite dizaine d'entre eux dont SOD1, CBS, APP, ITGB2, IFNAR, HMG14, PFKL, GART, S100B et DYRK1A. De plus, lorsqu'il existe, cet effet de dosage génique ne s'exprime pas de la même manière dans tous les tissus et à tous les âges de la vie. Il est donc difficile d'apprécier (de se servir) ce critère.

Ainsi, il est plus simple d'analyser les perturbations métaboliques au niveau de l'activité protéique (phosphorylation, acétylation, sumoylation, etc.), plutôt que de se contenter de la simple quantification de l'expression génique (par PCR, fluorescence, etc.).

### **Conclusion sur les outils de la recherche :**

A l'heure actuelle, les chercheurs travaillent sur l'hypothèse d'un traitement pour guérir de la déficience intellectuelle. Ils savent que l'augmentation de l'expression de certains gènes est responsable des phénotypes de la trisomie 21 et, en particulier, pour certains d'entre eux, de la déficience intellectuelle. Ils savent également que ces gènes causent des perturbations au niveau des voies métaboliques (avec des anomalies des neurotransmetteurs) et de la fonction des cellules, en particulier dans le système nerveux des malades.

Le challenge est donc d'identifier les gènes du chromosome 21 « sujets » ou « candidats », qui auraient un rôle majeur dans les contributions de la déficience intellectuelle :

→c'est le rôle du séquençage pour l'évaluation du génotype.

Puis, c'est l'identification des cibles les plus efficaces (protéines, enzymes, hormones) pour contrôler les conséquences de la surexpression de ces gènes :

→c'est le rôle du screening biochimique, qui a pour objectif de créer des molécules spécifiques qui inhibent une protéine surexprimée, surtout quand ces molécules sont des enzymes.

Ensuite il faut pouvoir suivre l'efficacité du traitement :

→c'est le rôle de la recherche et de la mesure des biomarqueurs sanguins qui rendent compte des changements de l'activité des protéines prises pour cible thérapeutique,

→c'est l'utilisation de techniques performantes pour visualiser les atteintes phénotypiques de la neurogénèse et de la neurotransmission, comprendre les conséquences des perturbations (imagerie, etc.) et pour suivre leurs améliorations après l'instauration d'un traitement,

→c'est l'évaluation des performances intellectuelles pour mesurer les améliorations apportées par le traitement.

Pour tout cela la recherche s'appuie sur l'évaluation de modèles biologiques, humains, animaux ou cellulaires en fonctions des observations possibles qui peuvent être faites sur chacun de ces modèles.

### **3. TRAITEMENTS DE LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE DE LA TRISOMIE 21**

### 3.1. Introduction

C'est en 1959 que le Professeur Jérôme Lejeune démontre l'origine chromosomique de la maladie ayant pour conséquence une déficience intellectuelle qu'il nommera « Trisomie 21 » [9]. Avant cette découverte capitale, le traitement de la pathologie et sa prise en charge n'étaient basés que sur la stimulation des capacités intellectuelles et physiques de la personne atteinte. Au fil des décennies, les progrès de la médecine ont permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie des personnes trisomiques 21. Le dépistage et le traitement des cardiopathies congénitales et des maladies infectieuses (associés à la vaccination) sont en grande partie responsables de cette augmentation.

Dans ce chapitre qui aborde les traitements de la déficience intellectuelle de la trisomie 21, il faut considérer deux aspects distincts dans l'approche de la prise en charge :

On s'intéressera dans un premier temps à ce que l'on va appeler « **l'optimisation des capacités intellectuelles** », c'est-à-dire la stimulation des facultés existantes en chacun des malades, dans le but de « booster » et de mettre en marche, au quotidien, le fonctionnement du cerveau des patients. C'est en quelque sorte faire fonctionner les connexions neuronales qui sont présentes mais qui sont dans un état de latence et de ralentissement par rapport à la normale. Edouard Seguin écrivait en 1846 dans son ouvrage *Traitement moral, hygiène et éducation des idiots et des autres enfants arriérés* :

« L'idiotie est aggravée par tout ce qu'on aurait pu faire, et par tout ce qu'on n'a pas fait pour la diminuer ou la faire disparaître [...]. Tout le monde est pour ainsi dire complice dans ce stupide complot qui condamne l'ignorant à l'ignorance, l'inerte à l'inertie, l'idiot à l'idiotie à perpétuité » [2].

Cet accompagnement de stimulation doit être associé à un suivi médical attentif des malades par des professionnels de santé spécialisés dans le domaine de la trisomie 21. Cette surveillance va permettre de prévenir suffisamment tôt les pathologies couramment associées au syndrome, qui risquent de ralentir l'apprentissage et l'autonomie des sujets atteints.

L'autre aspect du traitement visera à « **accroître les performances intellectuelles** ». Il s'agit là d'agir à un niveau bien précis, c'est-à-dire au niveau du cerveau des patients, sur des récepteurs spécifiques, dans le but de diminuer la profondeur de la déficience intellectuelle (et donc d'accroître les performances intellectuelles) en modifiant directement le métabolisme cérébral. On va utiliser pour cela la chimie en élaborant des molécules spécifiques pour agir sur des récepteurs définis dans une zone du cerveau bien déterminée.

La recherche sur les traitements de la déficience intellectuelle de la trisomie 21 évolue rapidement. Les études s'orientent dans deux directions majeures :

→Action sur le phénotype de la trisomie 21, en particulier sur les dysfonctionnements observés au niveau des neurotransmetteurs cérébraux, des troubles hormonaux, etc.

→Action sur le génotype de la trisomie 21, en modulant certains gènes du chromosome 21 qui sont surexprimés, directement sur les gènes ou par l'intermédiaire des protéines synthétisées par ces gènes.

Dans le chapitre 3.3 un organigramme résumera ces différents niveaux d'action ou ces cibles d'action, ainsi que les stratégies thérapeutiques actuelles pour chacune d'entre elles.

## 3.2. Optimisation des capacités

### 3.2.1. Introduction sur l'optimisation des capacités

Objectif : stimuler des facultés déjà existantes chez les malades, mettre en marche le fonctionnement du cerveau, faire fonctionner les connexions nerveuses, « mettre de l'huile ».

Deux niveaux d'action :

-un **accompagnement non médicamenteux** : le suivi médical, la rééducation, la diététique, l'activité physique,

-une **prise en charge thérapeutique**.

Pendant très longtemps, on pensait qu'une fois l'âge adulte atteint, le cerveau se « figeait » de sorte qu'il était impossible d'améliorer son fonctionnement. Cela voulait dire que le destin des neurones d'un adulte serait de perdre de l'efficacité et de régresser en raison de la mort graduelle de nos cellules. Le déclin des fonctions cérébrales serait donc inévitable et irréversible...

Des recherches en neurosciences, aidées par les nouvelles technologies médicales, ont permis de fournir des preuves pour contredire ces postulats initiaux.

Rappels : La formation du cortex cérébral débute au stade embryonnaire. Son développement continuerait au cours de la croissance de l'enfant et n'aurait une organisation fixe qu'à l'âge de 10 ans environ. Mais cette organisation corticale serait susceptible de se modifier en fonction des conditions environnementales. Ces modifications structurelles et fonctionnelles sont ce que l'on appelle la **plasticité cérébrale**.

Ainsi, la plasticité cérébrale représente la capacité du cerveau à remodeler les branchements entre ses neurones par formation (ou disparition) de synapses. Elle est à la base du processus de la mémoire et l'apprentissage. Mais elle peut aussi intervenir pour compenser les effets de lésions cérébrales par exemple, par la création de nouveaux réseaux nerveux. Ces modifications locales de la structure du cerveau dépendent de l'environnement, et lui permettent de s'y adapter :

-en 2004, une équipe de chercheurs suédoise a montré que l'entraînement du cerveau pouvait changer l'anatomie et l'activité des structures cérébrales (basé sur un programme intensif d'entraînement de la mémoire sur des volontaires),

-en Allemagne, une étude basée sur un entraînement ciblé du cerveau a permis de montrer que l'entraînement restaurait l'activité cérébrale et le fonctionnement cognitif chez les

personnes ayant subi des lésions du cerveau (les régions lésées du cerveau se seraient réactivées voire même régénérées),

-en 2006, aux Etats-Unis, un court programme d'entraînement du cerveau sur des sujets volontaires a montré qu'il permettait d'accroître les performances de certaines fonctions cérébrales d'une manière telle que le cerveau était rajeuni de 10 ans.

→Ces exemples démontrent donc la notion de malléabilité et de « plasticité » du cerveau adulte.

→Faire fonctionner les connexions synaptiques de façon répétée, et donc mettre les neurones en communication régulièrement, participerait à enrichir l'activité du cerveau pour qu'une information puisse circuler plus vite et plus directement. Les capacités intellectuelles existantes se verraient ainsi optimisées.

### **3.2.2. L'accompagnement des personnes porteuses de trisomie 21**

#### **Introduction :**

Sans parler de l'aspect chimique, il est possible de stimuler les capacités du cerveau grâce au rôle du suivi médical et rééducatif.

Objectif : optimiser les capacités du cerveau.

→C'est le **suivi médical** : prévenir et traiter les pathologies rencontrées au cours de la vie des patients, ces troubles pouvant perturber et ralentir le développement cognitif des individus.

→C'est la **rééducation** : faire fonctionner les connexions nerveuses, stimuler les neurones, au quotidien, toute la vie : orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, psychologie, ergothérapie... Elle sera aidée par le suivi diététique et associée, avant toute autre chose, par la pratique d'une activité physique régulière. Cela passe par toutes les approches qui ont pour objectif de mettre en fonctionnement les connexions nerveuses.

Le suivi médical associé à l'accompagnement rééducatif et sportif doivent être réalisés depuis la naissance, pendant l'enfance et l'adolescence et même à l'âge adulte. Il est important de continuer à favoriser les acquisitions et d'entretenir les acquis tout au long de la vie [14].

### **3.2.2.1. Le suivi médical**

Concernant le suivi médical, tout enfant porteur d'une trisomie 21 doit bénéficier de la surveillance médicale proposée pour sa tranche d'âge avec une vigilance particulière dans certains domaines [165] [166]. Le rythme des consultations doit être fréquent (mensuel ou trimestriel) chez les petits, puis sa fréquence pourra s'espacer à raison d'une consultation par an. Ce suivi médical est très important car les pathologies rencontrées dans la trisomie 21 ont généralement une influence néfaste sur le développement global de l'enfant et de l'adulte. De plus, le seuil de sensibilité à la douleur est très souvent diminué et les troubles du langage rendent difficiles l'expression d'une souffrance [167]. Par conséquent, l'enfant trisomique aura du mal à caractériser une douleur ou une gêne ce qui pourra entraîner un ralentissement du développement somatique et cognitif. Généralement, une perturbation d'ordre médicale se manifestera par une modification ou un trouble du comportement, un repli sur soi, une régression des acquis ou des manifestations de refus.

**A la naissance**, le médecin doit réaliser un certain nombre d'exams qui vont rechercher des pathologies congénitales fréquemment rencontrées chez les nouveaux nés atteints d'une trisomie 21 [59] :

-Confirmation du diagnostic par l'étude chromosomique (réalisation du caryotype de l'enfant), cette étude permettra de déterminer le type de trisomie (libre, mosaïque ou par translocation), ce qui est important pour le conseil génétique (risque pour les grossesses ultérieures).

-Recherche de malformations internes ou externes congénitales (cardiaques, digestives, urinaires, oculaires...).

-Exams oculaires et auditifs fortement conseillés.

**Par la suite**, un suivi médical régulier doit être réalisé. En effet, le malade présentera tout au long de sa vie des pathologies particulières « classiques » dans la trisomie 21. Ces perturbations auront une intensité variable en fonction des individus et, bien entendu, elles ne seront pas systématiques chez ces personnes.

Nous détaillerons à la suite les principales pathologies ayant une influence sur le développement cognitif de la personne atteinte d'une trisomie 21.

➤ **Le suivi des pathologies qui retardent l'apprentissage et la locomotion dans la trisomie 21 :**

- Les infections de la sphère ORL et le suivi de l'audition :

Les otites séreuses, le plus souvent asymptomatiques, sont fréquentes et doivent être recherchées afin d'éviter les **conséquences sur l'audition** (hypoacusies voire surdité). Car une bonne audition est primordiale pour le développement du langage et le comportement relationnel et social de l'enfant.

L'audition doit être régulièrement contrôlée en raison de l'incidence des surdités de transmission (oreille externe et oreille moyenne) et de perception (oreille interne).

Une audiométrie comportementale va permettre de faire le diagnostic, point de départ de la meilleure prise en charge possible (remarque : il est possible de réaliser les potentiels évoqués auditifs précoces mais sous anesthésie générale) [59].

- Les apnées du sommeil et leur prise en charge :

Elles sont assez fréquentes, même chez le jeune enfant. Il faut les suspecter devant une **fatigue** ou des endormissements diurnes, des troubles du sommeil ou du comportement, des postures de sommeil originales (position assise, en boule,...), ou bien encore un **ralentissement de la croissance** staturo-pondérale. Ces apnées pourraient représenter un handicap supplémentaire pour les neurones qui ont déjà des anomalies de fonctionnement. Une adéno-amygdalectomie et/ou une oxygénothérapie nocturne en pression positive seront proposés selon les cas [59].

- La surveillance de la vision :

Les problèmes visuels peuvent apparaître dès le plus jeune âge, ce sont principalement des cataractes, des troubles de la réfraction, un strabisme ou encore un nystagmus. Chez l'enfant plus grand et l'adolescent, les myopies sont très fréquentes [26].

Il faudra surveiller régulièrement la vision car elle **risquerait d'aggraver l'handicap** (comme l'apprentissage de la lecture par exemple). Les explorations ophtalmologiques de routine doivent commencer vers 9 mois et être répétées tous les un à deux ans. Dans les cas de strabisme, une rééducation orthoptique est souvent nécessaire, voire une intervention chirurgicale, pour rétablir de bons axes de vision. En cas de port de lunettes, il faudra choisir préférentiellement des lunettes légères pour éviter le glissement sur le nez et l'obstruction des narines [59].

- L'épilepsie et le syndrome de West :

Chez le nourrisson et le tout-petit, on note très souvent des syndromes de West (ou maladie des spasmes en flexion) mais l'hypotonie peut en masquer la symptomatologie [26]. Plus

tard, on observe souvent des épilepsies proprement dites (de fréquence importante dans la trisomie 21, environ 3 à 6%) [59].

La guérison et le pronostic de ces deux syndromes neurologiques sont liés à la rapidité du diagnostic, il faut donc y penser et faire un électroencéphalogramme (ou EEG) en cas d'une **régression des acquis** ou d'une **baisse de l'état général**. Chez l'adulte, les épilepsies (de type tonico-clonique) répondent bien au traitement.

L'épilepsie (surtout de type myoclonies) peut être un symptôme d'entrée dans la **maladie d'Alzheimer**, il faut donc la surveiller [59].

- L'hypothyroïdie et son traitement :

Les troubles thyroïdiens sont souvent d'origine auto-immune, ils sont fréquents et en particulier l'hypothyroïdie dont les symptômes peuvent être masqués car ils ressemblent aux manifestations de la trisomie 21 (prise de poids, fatigue, constipation...) [26].

La TSH doit être systématiquement dosée tous les ans. Les taux de TSH à la limite supérieure de la normale sont fréquents et imposent une surveillance régulière et l'instauration, selon le cas, d'un supplément en hormone thyroïdienne (L-thyroxine) [59].

- La taille et le poids :

La taille évolue plutôt à 2 déviations standards en dessous de la normale. L'excès de poids n'est pas une fatalité en particulier si sont respectées une **bonne hygiène de vie**, une alimentation équilibrée et une activité physique suffisante. L'action rééducative permettra d'améliorer la tonicité bucco-faciale, la mastication et la déglutition, évitant ainsi une tendance à la boulimie et les risques de fausses routes [59].

- L'orthopédie :

Une surveillance orthopédique, en particulier des **genoux** (rotules), du **rachis cervical**, des **hanches** ou des **pieds**, est nécessaire. Il sera important de surveiller la statique de l'enfant (cambrure vertébrales accentuées, épaules enroulées,...) afin d'en limiter l'évolution ou de proposer d'autres traitements. Notamment, la statique et la motricité pourront être améliorées par le port de semelles en raison de l'hypotonie des voûtes plantaires. En période de croissance, la colonne vertébrale sera l'objet d'une attention particulière pour ne pas laisser évoluer une éventuelle scoliose. Les anomalies axis-atlas (au niveau cervical), dues à l'hyperlaxité ligamentaire, sont fréquentes et devront être recherchées, surveillées et parfois opérées.

Remarque : il n'y a **pas de contre-indications sportives** dans la trisomie 21, cependant en cas de laxité on évitera les sports sollicitant de façon importante les articulations (course à pied, judo, etc) ou provoquant des secousses (équitation, etc...) [57].

- Les troubles digestifs fréquents :

La maladie coeliaque sera évoquée devant une diarrhée chronique, des douleurs abdominales, une pâleur, une asthénie, une croissance ralentie ou une anomalie de la glande thyroïde [26]. Il faudra établir un **régime pauvre en gluten** (voir chapitre suivant sur la diététique).

La constipation et le reflux gastro-oesophagien sont fréquents. Des **habitudes alimentaires** adaptées et une **activité physique régulière** aideront à équilibrer ces troubles [59]. Au besoin, des traitements médicamenteux pourront être prescrits.

- Les soins dentaires :

La dentition apparaît souvent avec un retard et dans un ordre inhabituel (certaines dents temporaires ou définitives peuvent manquer, parfois les dents de lait persistent alors que les dents permanentes se mettent en place sur l'arcade). De plus, une hypotonie de la langue est retrouvée [59].

Tous ces désordres participent à une mauvaise mastication, à un trouble de la déglutition et à une mauvaise hygiène dentaire. Les conséquences peuvent être le développement de caries, des troubles intestinaux, des risques de surpoids ou encore des troubles du langage (difficultés de prononciation et d'articulation des mots).

Les soins d'hygiène bucco-dentaire doivent donc faire partie de la vie quotidienne des patients dès le plus jeune âge. Pour cela, les éducatifs nécessaires à l'acquisition des gestes d'hygiène efficaces doivent apparaître dans les apprentissages (souvent les difficultés psychomotrices imposent de maintenir une aide plus longtemps pour le brossage des dents). L'orthodontie est souvent nécessaire pour améliorer la disposition des dents et favoriser le langage [14].

### ➤ **Autres pathologies à suivre dans la trisomie 21 :**

- La reproduction, la sexualité :

Les hommes sont généralement stériles (seulement deux cas de fécondité ont été enregistrés à ce jour). A l'inverse, les jeunes femmes sont fécondes dès la puberté [14].

Leur puberté se présente aux mêmes âges que dans la population normale, dès lors, on recommandera de faire suivre les jeunes filles par un gynécologue. Une surveillance gynécologique régulière est souhaitable (échographie du petit bassin, frottis du col de l'utérus,...). Pour celles qui vivent en institution, il faudra leur expliquer les règles de la sexualité et notamment leur impossibilité à devenir mères. En effet, si la fécondation est possible pour la jeune femme trisomique 21, la maternité, en revanche, n'est pas souhaitable

(difficulté d'élever un enfant à cause de leur handicap ou probabilité de 50% de donner naissance à un enfant trisomique). C'est pourquoi il faudra veiller, si besoin, à prévoir des méthodes contraceptives pour éviter une grossesse [59].

Chez la femme adulte ayant une vie sexuelle, un suivi régulier et des explorations gynécologiques doivent être recommandés. Des examens des seins (palpation, mammographie) seront effectués pour déceler un éventuel cancer du sein (même si en règle général le risque de cancers du sein est plus faible que dans la population générale, sauf s'il y a des antécédents familiaux) [59].

L'âge de la ménopause est souvent avancé par rapport à la normale (parfois dès 40 ans) [14]. Un traitement hormonal peu dosé sera proposé si des troubles du comportement, une irritabilité ou une tendance dépressive s'installent. De plus, un risque d'ostéoporose est accru, c'est pourquoi une densitométrie osseuse est nécessaire et devra être traitée si elle apparaît.

Chez l'homme, on notera un risque accru de cancers des testicules parmi la population trisomique 21. Cela serait peut-être en relation avec les cryptorchidies (non descente des testicules dans les bourses) qui sont souvent associées à la trisomie 21. Généralement, une surveillance régulière à partir de 13 ans suffira [59].

- Le diabète :

Les diabètes de type 1 (ou moins fréquemment, de type 2) doivent faire partie des pathologies à rechercher de façon systématique. Un traitement adapté sera prescrit si nécessaire, associé à un régime diététique spécifique [26].

- Les leucémies :

Les leucémies aiguës sont 20 fois plus fréquentes que dans la population générale, en particulier la leucémie aiguë myéloïde de type 7 (LAM7) [168]. Une **surveillance régulière** de l'hémogramme est souhaitable. Au niveau du traitement, les patients trisomiques ont une sensibilité accrue aux molécules anticancéreuses traditionnellement utilisées (notamment en raison de la présence du gène RCF, transporteur de folates, sur le chromosome 21 qui augmente l'absorption cellulaire de molécules folate-like comme le méthotrexate). Il faudra donc une adaptation de la posologie par rapport aux protocoles classiquement utilisés dans la population générale [14]. Le taux de guérison chez les enfants trisomiques est meilleur et le taux de récurrence est inférieur.

- Les troubles psychiatriques :

Le diagnostic des troubles psychiatriques peut être difficile. Il peut s'agir d'épisodes de dépressions (adultes ou plus rarement infantiles) ou d'états psychotiques et autistiques. Ils

peuvent s'exprimer sous forme de comportements d'opposition, de repli sur soi, de déficits de l'attention, de troubles obsessionnels et compulsifs [59]. Un psychologue évaluera leur importance et leur éventuelle prise en charge médicamenteuse.

### Conclusion :

La fréquence des consultations de suivi **dépend de l'âge du patient** : elle va de deux à trois fois par an chez les tout-petits, à une fois par an chez les plus grands s'ils sont en bonne santé. Cependant, les parents devront **rester attentifs aux affections** de leur enfant, et ne devons pas hésiter à consulter à chaque modification ou changement inexplicable de comportement qui pourrait les inquiéter. En effet, une pathologie, même bénigne, peut retarder le développement psychomoteur (marche, coordination, équilibre,...) et intellectuel (parole, langage, expression écrite,...) de l'enfant porteur de la trisomie 21 [14].

A la suite, ce tableau résume la fréquence des consultations recommandées pour certaines pathologies que nous avons citées précédemment [59] :

Tableau 3 : Suivi médical des principales pathologies des patients au cours de la vie

<b>TRISOMIE 21 / SUIVI MÉDICAL</b>					
	<b>1 - 12 mois</b>	<b>1 - 3 ans</b>	<b>3 - 10 ans</b>	<b>Adolescence</b>	<b>Adulte</b>
Examen clinique et neurologique	tous les 2 mois	2/an	1/an	1/an	1/an
Poids/taille/Diététique	tous les 2 mois	2/an	2/an	2/an	surveillance poids
Écho cardiaque	si non fait à la naissance	*	*	*	écho+ECG* ou 1/5ans
ORL- Audition	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	* ou 1/3ans	* ou 1/3ans
Apnées du sommeil	*	*	*	*	*
Ophthalmologie	naiss et 9 m	1/an	1/an	1/an	1/an
Thyroïde	à 6 m et 1 an	1/an	1/an	1/an	* ou 1/3ans
Diabète	*	*	*	1/2ans	* ou 1/2ans
Hygiène dentaire et soins (dentiste)		1/an	2/an	3/an	3/an
Développement orofacial (dentiste et/ou orthodontiste)	entre 6 m 1 an #	1/an §	vers 4 ans puis <b>selon</b> avis §	vers 12 ans puis <b>selon</b> avis §	
Maladie cœliaque	à 6 mois	*	*	*	* ou 1/3ans
Orthopédie	*	*	*	*	* ou 1/5ans
RX atlas-axis			à 6 ans	à 12/13 ans	*
Gynécologie				1/2ans	* ou 1/2ans
Prise en charge paramédicale	oui vers 3 mois	oui	oui	oui	oui par périodes

\* : Selon la symptomatologie ou devant baisse état général ou perte des acquis  
 AO : calcul de l'âge osseux  
 # : Consultation d'information  
 § : En l'absence de besoins particuliers déjà identifiés

### **3.2.2.2. La rééducation**

Le choix du mode de rééducation dépend de l'âge du patient, de son développement et de ses besoins propres. Il est axé autour de la kinésithérapie, de l'orthophonie, de la psychomotricité ou de l'ergothérapie. Toutes ces rééducations ne sont pas mises en route en même temps et leur intensité est adaptée à l'état du patient. Il faut se méfier de l'excès de stimulation, qui peut devenir un facteur de stagnation, voire de régression et non de développement car ces malades sont fatigables et leur capacité de concentration épuisable [14]. Si la rééducation n'est pas adaptée, elle peut devenir une entrave au développement et à l'épanouissement. Parfois, une pause peut rompre la routine et permet de repartir avec plus d'ardeur (le temps des vacances peut être choisi pour cette pause). La rééducation peut être effectuée au sein de structures existantes comme les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) et les services d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD), ou par des praticiens libéraux [14].

#### **➤ La kinésithérapie**

L'objectif de la kinésithérapie est d'accompagner l'enfant dans son développement neuromoteur et de prévenir les déficits et anomalies de statique qui apparaissent en l'absence de prise en charge du fait de l'hypotonie musculaire et de l'hyperlaxité ligamentaire [169]. Le but est de faciliter l'insertion sociale et professionnelle des personnes. La prise en charge sera différente selon les périodes de la vie :

Généralement, la kinésithérapie est débutée vers l'âge de 5-6 mois. « Elle se fait en présence des parents jusqu'à l'acquisition de la marche, ainsi l'enfant est rassuré et les parents vont découvrir les compétences et les difficultés éventuelles de leur enfant. Les séances doivent rester ludiques et durent en moyenne 30 à 45 minutes, selon la disponibilité physique et l'attention de l'enfant » (Rachel Vantieghem et Angélique Collela, Kinésithérapeutes SESSAD Trisomie 21 Loire). Les kinésithérapeutes utilisent des « jeux exercices » associés à des stimulations sensorielles pour aider l'enfant à acquérir les bases de la motricité (retournement en position couchée, station assise, passage assis-couché, déplacement en rampant, 4 pattes, station debout, marche, passage d'obstacles, sauts...). Un travail plus manuel est également mis en place par des manipulations d'objets (jouets) de tailles et de formes différentes pour tonifier et aider l'enfant à avoir une bonne préhension. Il sera ensuite abordé le travail sur la tonification, la statique, la proprioception, l'équilibre et la coordination quand l'enfant grandira [169].

La rééducation après l'âge de 7 ans et jusqu'à l'adolescence sera axée sur la motricité générale (tonification et renforcement musculaire), sur la proprioception, l'équilibre, la

coordination, la prise de conscience de son corps et de sa posture. Des exercices sur la relaxation et sur la respiration feront aussi parti de l'apprentissage. Un travail sur la motricité manuelle fine sera intéressant à développer en coordination avec un ergothérapeute [169].

En conclusion, précisons qu'il faut également solliciter la pratique régulière d'activités physiques surtout en relais de la kinésithérapie à l'âge adulte. Néanmoins, la kinésithérapie peut être poursuivie tout au long de la vie.

### ➤ **La psychomotricité**

Les progrès réalisés dans la connaissance des particularités psychomotrices du jeune enfant porteur de trisomie 21 permettent de nos jours une prise en charge efficace. En effet, les séances de psychomotricité sont très bénéfiques pour l'enfant. « L'objectif est de permettre à l'enfant de découvrir ses compétences et de les affiner pour agir sur l'environnement de façon appropriée tout en cultivant une bonne estime de soi » (Christian Roudon, psychomotricien, SESSAD trisomie 21 Loire) [59].

Du point de vu de la motricité, l'enfant porteur de trisomie 21 l'acquiert plus tardivement que les autres enfants et de façon moins appliquée. Cette discipline va donc l'aider à développer une motricité de façon harmonieuse, à améliorer ses facultés sensorielles et ses capacités d'expression (la rééducation va porter notamment sur la tonification, la statique, la proprioception, l'équilibre et la coordination) [169] :

L'âge du commencement des séances est variable, il est intéressant de débiter le plus tôt possible (dès 6 mois), lorsque le bébé dispose d'une motricité volontaire, en présence dans un premier temps des parents.

Plus tard, elles pourront s'effectuer en groupe ou de façon individuelle, une fois par semaine, pendant environ 40 minutes et autour des thèmes précis :

-Au niveau moteur : Les exercices consistent à aider l'enfant à adopter certaines postures qui sont difficiles pour lui (exemple : se mettre debout, marcher avec équilibre et doucement, lancer et rattraper un ballon, etc.) et la répétition de petits gestes précis va l'aider à pallier à ces problèmes.

-Au niveau spatio-temporel : Le jeune enfant a souvent des difficultés à se situer ou à situer les parties de son corps dans l'espace (haut/bas, avant/arrière...). La psychomotricité va aider à son organisation spatio-temporelle (c'est-à dire l'élaboration de son schéma corporel pour qu'il puisse structurer mentalement l'espace et le temps) à un moment où les acquisitions se construisent (en période d'intégration scolaire).

-Au niveau sensoriel : L'enfant peut aussi être atteint de certains troubles sensoriels au niveau auditif, visuel ou encore tactile. La psychomotricité, en stimulant aussi les différents sens, lui permet ainsi d'utiliser son corps le plus harmonieusement possible.

-Au niveau intellectuel : Les malades sont fréquemment passifs (temps de latence long entre la demande et la réponse à une stimulation), leur attention est fluctuante, ils sont fatigables et ont souvent des troubles du comportement (opposition, repli sur soi, etc.), ne facilitant pas leur développement. Les séances de psychomotricité vont, là encore, favoriser leur épanouissement par la stimulation physique et intellectuelle qu'elle propose aux jeunes enfants.

Des échanges avec les parents ont lieu très régulièrement, soit au moment de l'accompagnement à la séance, soit lors de rendez-vous spécifiques pour faire le point sur les acquis.

Au moment de l'adolescence, ce travail peut être poursuivi en fonction de ses choix et de ses demandes particulières (augmenter l'autonomie au quotidien, accompagnement global...). La psychomotricité est d'autant plus nécessaire que cette période correspond à une nouvelle confrontation à la perception de la différence (c'est-à-dire de l'handicap) et que le corps subit des transformations qu'il faut se réapproprier. Un travail en groupe est préférable pour permettre à l'adolescent de traiter ses émotions, il passe essentiellement par l'écoute de l'autre.

Conclusion : Le soin en psychomotricité doit rester en étroit lien avec les autres disciplines rééducatives proposées au sujet porteur de trisomie 21. Un dialogue avec l'orthophoniste, le kinésithérapeute, l'ergothérapeute, les éducateurs spécialisés ou encore les instituteurs, est nécessaire pour accompagner au mieux le sujet dans son développement personnel. L'amélioration de ses capacités d'expressions (orale, corporelle ou graphique) va lui permettre de construire sa place dans la collectivité et lui apporter ainsi un sentiment de sécurité en société. C'est pourquoi, la psychomotricité est fortement recommandée même à l'âge adulte dans la plupart des cas.

### ➤ **L'orthophonie**

Les enfants porteurs de trisomie 21 présentent tous, à des degrés différents, des troubles de l'acquisition du langage [170]. Les recherches en neurobiologie et les expérimentations cliniques ont permis de montrer que les troubles de la parole et du langage sont une caractéristique de la trisomie 21 et qu'ils sont la conséquence de différents dysfonctionnements métaboliques d'origine génétique

Dans le tableau clinique de la trisomie 21, il y a des perturbations physio-anatomiques qui ralentissent grandement la mise en place du langage (comme par exemple les difficultés respiratoires, les troubles de la déglutition, l'hypotonie de la langue et des lèvres, une macroglossie, etc.). Ces dernières vont altérer l'articulation et la phonologie des mots entraînant alors des troubles de la parole et du langage [169]. A cela, peuvent s'ajouter des troubles de l'audition. Des troubles de la voix et/ou un bégaiement sont également fréquents.

L'orthophonie a pour mission de stimuler le développement de la communication orale et écrite (l'orthophoniste met en place la communication alternative : elle ne se développe pas naturellement). Il s'agit d'accompagner le jeune enfant dans son développement et de l'aider à exprimer, à son rythme, l'ensemble de ses potentialités.

L'accompagnement se fera dès le plus jeune âge et se poursuivra tout au long de l'enfance et de l'adolescence. Il pourra être proposé aux adultes pour entretenir et renforcer les compétences acquises.

Il n'existe pas un « parler » trisomique. Toutefois, des constantes sont notées, comme la simplification et la réduction des mots ou la simplification de la syntaxe [14]. Jusqu'à une époque relativement récente, la prise en charge orthophonique des enfants porteurs de trisomie 21 était axée principalement sur la correction des troubles objectivement observables lors des divers bilans initiaux. Actuellement, la prise en charge précoce peut débuter dès les premières semaines :

- Chez le tout-petit (de 0 à 6 ans), l'accompagnement se fait selon plusieurs axes (d'après le compte rendu du Dr Bernard et du Dr Bole du Chomont, orthophonistes SESSAD Trisomie 21 Loire) [169] :

-l'éveil sensoriel et le soutien de l'attention (l'aider à observer, à fixer son attention, instaurer des échanges infra verbaux) : l'orthophoniste utilise le suivi d'un objet du regard, l'observation du visage, des jeux de découverte tactile, l'éveil auditif, l'écoute de sons et de musique, etc ;

-le renforcement de la tonicité et de la motricité bucco-faciale pour préparer le travail de l'articulation et de la parole : l'orthophoniste utilise par exemple les massages de la lèvre pour provoquer un réflexe de contraction, la mise en place du souffle buccal et nasal, etc ;

-les jeux d'échanges et de dialogues infra verbaux : il utilisera des jeux de ballon, l'alternance d'actions (prendre/donner, cacher/monttrer...), des chansons, des gestes communicatifs (au revoir, bravo, caché...), les mimiques et l'imitation, il utilisera aussi beaucoup de pictogrammes ;

-mettre en place progressivement les outils de communication gestuelle (signes du vocabulaire Makaton, la méthode Bliss ou le français signé) pour l'aider à comprendre puis à

organiser le langage : il ne s'agit pas de supprimer la parole, mais de l'étayer par des gestes aussi bien en compréhension qu'en expression qui lui correspondent. Dans un premier temps, ce seront les personnes qui interviennent dans l'éducation de l'enfant qui devront utiliser ce langage, puis l'enfant pourra s'en emparer ;

-mettre en place ensuite le langage oral : lorsque les premiers mots apparaissent et quand l'enfant est capable de mieux fixer son attention sur les images et sur les livres, il sera intéressant d'utiliser un support qui suit la vie de l'enfant (cahier de suivi, agenda, album photos...), qui va s'enrichir au fil des séances à partir du quotidien de l'enfant. Ce support permettra de stimuler la mémoire et de faire le lien entre les différents lieux connus de l'enfant (école, maison, lieux de vacances...); il va aussi permettre à l'enfant d'utiliser des mots pour décrire les images (enrichissement du stock lexical et de la compréhension). Puis vient la période du mot-phrase (association entre deux mots simples). Ensuite, la structuration du langage en compréhension et expression prendra place progressivement en respectant le rythme de l'enfant. Il faudra toujours veiller à garder un aspect ludique à tous ces exercices pour ne pas décourager l'enfant et le mettre en opposition.

- A partir de 6 ans :

Le travail sur le langage, la parole et l'articulation reste une préoccupation importante de l'orthophoniste. A cette période, la collaboration avec l'instituteur ou les éducateurs spécialisés doit être renforcée pour le suivi des acquis de l'enfant notamment concernant :

-la mise en place des pré-requis de la lecture : discrimination auditive (de mots, de syllabes, de phonèmes), repérage visuel de formes, de symboles puis de lettres ;

-puis l'accès à la lecture commencera : reconnaissance, combinaison et application des sons et des règles de lecture. L'utilisation de l'informatique apporte des possibilités de travail très intéressantes (logiciels d'exercices adaptés avec un usage ludique) ;

-progressivement on pourra aborder le langage écrit : correspondance entre les lettres et les sons, individualisation des mots, accord des verbes, règles de grammaire... ;

- Tout au long de la vie :

L'orthophonie va permettre de consolider la mise en place du langage, de la lecture, de l'écriture et du calcul. Ensuite il s'agira de maintenir et renforcer les acquis. Les modalités de prise en charge varient d'une personne à l'autre, le suivi peut être individuel ou en groupe. Elle vise à aider, du mieux possible, au développement des habiletés de l'enfant afin de favoriser l'insertion scolaire, sociale et professionnelle.

Conclusion : Malgré cet accompagnement orthophonique, certaines personnes trisomiques 21 auront toujours du mal à utiliser la parole ou l'écriture comme moyen de communication.

L'orthophoniste doit donc veiller à trouver le mode de communication le mieux adapté pour rentrer en relation avec autrui.

### ➤ **L'accompagnement psychologique**

L'accompagnement psychologique et social est également très important. Il s'organise autour de deux axes complémentaires : la famille et la personne.

- Concernant la famille [169] :

Elle constitue le cadre primordial de développement de l'enfant trisomique. Dès l'annonce du diagnostic (en prénatal ou en postnatal), la réorganisation de la structure familiale devra être faite pour accueillir ce nouveau membre particulier. Un accompagnement personnel est fortement recommandé, mais s'il est souvent rejeté par les intéressés, pour aider à assumer ce changement dans leur vie. Si les familles restent réticentes à l'égard d'un suivi psychologique, il existe d'autres formes d'accompagnement comme par exemple les cellules d'accueil mises en place par certaines associations de trisomie 21 (souvent en lien avec les maternités, constituées de professionnels spécialisés dans la maladie), ou les groupes de parole des parents (échanges entre parents d'enfants porteurs de trisomie 21, pour avoir des conseils, se rassurer).

- Concernant le patient porteur de trisomie 21 [169] :

Il aura certainement besoin d'accompagnements spécifiques individuels (ou collectifs) pour se construire harmonieusement en tant que « personne » ou pour franchir certaines étapes de la vie (adolescence, événements familiaux, décès d'un proche...) [14].

-Chez l'enfant et l'adolescent, il faudra évaluer les compétences et les difficultés rencontrées au fil des années pour optimiser son développement personnel dans la famille et la société. Sur leur parcours, l'enfant et surtout l'adolescent rencontreront des obstacles (retard de la parole, difficulté du langage, retard moteur, autonomie réduite...), ils devront appréhender leur identité sexuelle, et prendre conscience de leur « différence » par rapport aux autres personnes. Un psychologue pourra les aider affronter ces étapes.

-Chez l'adulte l'accompagnement psychologique va jouer un rôle très important, il l'aidera à réaliser son projet de vie en tant qu'individu malgré l'handicap. La base de la construction de ce projet de vie est un partenariat entre la personne, les parents et les professionnels pour permettre l'émergence des compétences du patient et la meilleure insertion sociale possible.

→Un accompagnement à l'autodétermination est intéressant à mettre en place dès l'adolescence : travailler sur ce qu'est l'handicap, sur la connaissance de soi (difficultés, limites, compétences), la confiance en soi, la possibilité de faire des expériences, de prendre

des risques, de vivre des échecs, de s'auto-évaluer, de se fixer des buts à atteindre, d'anticiper les résultats, de se motiver...toutes les démarches nécessaires pour acquérir une autonomie et vivre le plus normalement dans la société.

Conclusion : La trisomie 21 ne préserve pas des aléas de l'existence, il existe pour les personnes trisomiques 21, comme pour nous tous, des moments où l'individu seul a du mal à faire face, et où l'écoute et le soutien d'un professionnel deviennent particulièrement nécessaires.

### ➤ **La diététique et la prévention du surpoids**

Dans la prise en charge éducative et rééducative des patients trisomiques 21, il faut associer l'aspect nutritionnel. L'alimentation a un rôle majeur dans le développement de l'individu, depuis sa naissance, en passant par l'enfance et l'adolescence et jusqu'à l'âge adulte. En effet, des troubles alimentaires peuvent entraîner un grand nombre de caractéristiques physiques (surpoids, obésité ou autres pathologies) et psychiques (repli sur soi, exclusion social), c'est pourquoi il faudra veiller, dès le plus jeune âge, à adopter des habitudes alimentaires équilibrées et adaptées à chacun des enfants trisomiques, en fonction de leur environnement social, de leur activité physique, de leurs besoins et de leurs goûts personnels. Un entretien avec une diététicienne spécialisée dans la prévention du surpoids chez les personnes trisomiques 21 nous donne quelques informations [171] :

- Les risques d'une surcharge pondérale chez l'enfant et l'adolescent trisomique 21 :

D'une façon générale, les habitudes alimentaires des personnes trisomiques 21 ne sont pas si différentes d'une personne normale. Seulement, les risques de surpoids, et même d'obésité parmi la population trisomique 21, sont plus fréquents que dans la population générale. Un surpoids peut entraîner des conséquences néfastes pour la santé comme par exemple des troubles articulaires (surtout au niveau des genoux), une constipation chronique, des apnées du sommeil (surtout chez l'adulte), une élévation des triglycérides et du cholestérol LDL dans le sang (qui sont des facteurs de risque cardiovasculaire), des reflux gastro-œsophagiens (ou RGO), etc. La surcharge pondérale est particulièrement à éviter chez l'enfant et l'adolescent car elle peut freiner grandement le développement moteur à des âges où les acquisitions motrices doivent se faire (courir, sauter, marcher en équilibre, nager, faire du vélo, etc.).

Des conséquences sur la cognition, et en particulier sur les aptitudes intellectuelles et l'apprentissage, ne sont cependant pas évidentes à relier avec un surpoids : un surpoids ne va pas être directement la cause d'un déficit intellectuel par exemple. Néanmoins, il va

contribuer d'une façon certaine au ralentissement moteur de la personne, et peut favoriser son exclusion sociale ou le repli sur elle qui, à elles deux réunies, sont des situations pouvant grandement affecter le développement cognitif d'un individu, et ce, quelque soit sa pathologie.

Notons que la rééducation psychomotrice que l'on a évoquée précédemment (kinésithérapie et psychomotricité associées au sport en général), sera d'autant plus facilitée et profitable que l'enfant ou l'adolescent aura un poids équilibré par rapport à sa taille (voir calcul de l'indice de masse corporelle). Par exemple, la locomotion sera plus simple, plus régulière et le patient aura moins de difficultés à réaliser les exercices proposés par les soignants.

Dans sa vie de tous les jours aussi, les bénéfices d'une alimentation équilibrée (et donc d'un poids normal) seront notables : courir et sauter sans difficultés (pour jouer avec les autres enfants par exemple), ne pas être essoufflé après un effort physique modéré, garder une souplesse au niveau articulaire (ne pas souffrir de douleurs articulaires pouvant être un frein à l'apprentissage), avoir une meilleure intégration sociale aussi parfois (ne pas subir de moqueries de la part d'autrui en autres), etc.

Ainsi, **l'éducation alimentaire** est une priorité à accorder aux parents dans un premier temps, puis très vite à l'enfant, pour qu'il puisse grandir selon un rythme optimal pour sa croissance et son développement psychomoteur.

Remarque : Pour définir un surpoids ou une obésité, on va calculer l'indice de masse corporelle (ou IMC) comme étant le rapport de la masse corporelle (en kg) sur la taille au carré (en mètre). Un IMC entre 25 et 30 classe la personne en catégorie de surpoids, un IMC supérieur à 30 est lui associé à une obésité. Ce calcul va concerner uniquement les personnes à partir de 18 ans. Pour les enfants et les adolescents, on se référencera à des courbes statur pondérales qui sont fonction de l'âge et du sexe de l'individu. Ces courbes vont permettre de suivre l'évolution du patient au fil de sa croissance et ainsi pouvoir intervenir par des solutions diététiques si des anomalies se présentaient (voir ces courbes en annexe).

- Les mesures préventives d'un risque de surpoids : **une alimentation équilibrée**

Une problématique concernant la trisomie 21 :

→ Comment peut-on optimiser les capacités intellectuelles des personnes porteuses de trisomie 21 en agissant sur les habitudes alimentaires ? Attention, il ne faut pas penser que l'alimentation, et notamment l'apport de certains aliments, puisse améliorer l'intelligence des patients. Mais c'est la **prévention d'un surpoids ou d'une obésité** (qui ont des conséquences négatives pour les patients) qui va intéresser les médecins. Ainsi, les conseils diététiques et le suivi par des professionnels de l'alimentation (les diététiciens en particulier)

vont être prépondérants tout au long de la croissance du jeune patient trisomique 21 et même à l'âge adulte.

A la suite nous allons développer quelques conseils alimentaires que l'on peut proposer aux parents :

Dès la naissance, il arrive fréquemment que le nourrisson régurgite et qu'il ait du mal à prendre du poids (l'hypotonie de la langue freinant aussi les aptitudes à la tété). On choisira alors des laits spécifiques anti-régurgitations (avec épaississants) et des laits enrichis pour permettre au bébé de mieux grossir. A partir de 6 mois, la diversification alimentaire pourra être débutée avec les mêmes conseils que pour tous les bébés en général.

Par la suite, il sera nécessaire de donner à l'enfant, l'adolescent et l'adulte des bonnes habitudes alimentaires (ce sont les mêmes mesures hygiéno-diététiques que dans la population générale) :

-veiller à ne pas manger hors des repas (éviter le grignotage), et à prendre les repas à des heures régulières,

-diversifier les aliments et manger de tout (en fonction des préférences personnelles),

-équilibrer l'alimentation (apports équilibrés en glucides/protéines/lipides selon les mêmes normes que dans la population générale pour chaque tranche d'âge) :

- ✓ les viandes, poissons et œufs apportent essentiellement des protéines (et du fer pour les viandes rouges). Il faut en consommer au moins une à deux fois par jour chez l'enfant puis il sera conseillé d'espacer la fréquence à raison de 3 à 4 fois par semaine (divergences selon les études),
- ✓ les féculents (pain, pâtes, riz, légumes secs) sont sources d'énergie (sucres lents), ils sont à consommer à tous les repas. Ils conditionnent la satiété et permettent de tenir jusqu'au prochain repas sans grignotage,
- ✓ consommer des produits laitiers qui apportent du calcium et des protéines pour solidifier la trame osseuse (les besoins sont couverts avec 3 à 4 produits laitiers par jour sous forme de fromage, de lait ou de yaourts),
- ✓ privilégier les fruits et les légumes qui sont des aliments « protecteurs ». Ils sont sources de fibres, de minéraux et de vitamines (apports recommandés 5 fois par jours, au moins un à chaque repas),
- ✓ apporter des matières grasses qui sont des aliments essentiels pour le développement de l'enfant. Elles sont sources de vitamines et d'acides gras polyinsaturés (oméga 3 et oméga 6). Par exemple les huiles végétales (colza, noix, olives, tournesol...), des amandes, poissons gras (sardines, hareng...).

-la quantité d'aliment consommée lors d'un repas doit être adaptée à l'activité physique pratiquée par la personne (en fonction du type de sport, de sa fréquence), de l'âge, de la taille, du sexe et de ses besoins personnels,

-boire de l'eau régulièrement (pendant et en hors des repas) et éviter les boissons sucrées (de type soda ou jus de fruits sucrés) ;

#### Plus spécifiquement aux enfants trisomiques 21 :

La présence d'un **RGO** est fréquent [26]. Il faudra éviter de consommer certains aliments (comme par exemple les tomates, les aliments acides (les agrumes surtout), le chocolat, la menthe, les plats épicés ou riches en graisse, etc..). On note aussi très souvent des troubles de la régulation de la glycémie et notamment des **hypoglycémies** associées à des malaises. Il faudra donc veiller à toujours intégrer des sucres lents à chaque repas (des féculents par exemple) et cela même si on entreprend un rééquilibrage alimentaire. De plus, la sensation de **satiété** n'est pas toujours ressentie, il faudra bien adapter les portions, apprendre à manger lentement et privilégier les glucides. En buvant, les risques de **fausses routes** sont fréquentes (dues à l'hypotonie), il peut être utile de gélifier l'eau ou de donner de l'eau pétillante (en évitant les boissons sucrées). Enfin, l'éducation et l'apprentissage aux goûts, aux saveurs, aux couleurs en cuisine, la participation à la préparation des plats, le choix dans l'élaboration des menus, sont d'autres activités à favoriser avec l'enfant et l'adolescent pour qu'ils deviennent « acteurs », qu'ils soient responsables et conscients de leur alimentation.

- Quels conseils donner en cas de surpoids ou de pathologies associées ?

-En cas d'obésité ou de surcharge pondérale :

Une **alimentation équilibrée**, ou dans certains cas **hypocalorique**, devra être appliquée pour le bien-être et la santé du patient. On conseillera de bien mâcher les aliments avant de les avaler (difficulté rencontrée chez les personnes trisomiques due à l'hypotonie musculaire quasi constante), de manger lentement, de prendre les repas à heure fixe et de ne pas grignoter entre les repas. Il faudra respecter des portions qui sont adaptées aux caractéristiques physio-anatomiques de la personne (âge, taille, sexe, activité physique). Privilégier les modes de cuisson des aliments non caloriques (à la vapeur, à l'étouffée, grillés plutôt qu'en sauce ou fris). Limiter la prise d'aliments trop caloriques (riche en lipides, en acides gras saturés ou trop sucrés). Pratiquer une activité physique régulière et veiller à boire suffisamment d'eau en dehors des repas. Bien sûr, ce « régime » doit être avant tout adapté aux goûts de la personne. Il ne s'agit pas de forcer ou de contraindre mais toujours de garder du plaisir à manger pour que ce rééquilibrage alimentaire soit suivi le mieux possible et éviter toute frustration chez le malade (par exemple on proposera une à deux fois dans la

semaine de faire des écarts et de manger un aliment « défendu » pour garder le plaisir de la nourriture).

Remarque : on évitera d'employer le terme de « régime » devant les personnes trisomiques 21 car elles l'associeront à une restriction voire à une punition et cela pourrait les affecter.

-Chez l'adulte, l'apnée du sommeil est une pathologie qui est directement en lien avec une surcharge pondérale. Elle entraîne chez les patients des troubles du sommeil qui peuvent être importants, ayant pour conséquence une fatigue chronique et souvent une régression des acquis. Agir sur les habitudes alimentaires est donc une bonne solution pour prévenir ces troubles.

-En cas de maladie coeliaque :

Il faudra éviter tous les aliments qui contiennent du gluten (exemple : aliments à base de blé, les pâtes de fabrication industriel...), par contre on pourra proposer le riz ou les pommes de terre. Il faudra lire attentivement les étiquettes des produits avant de les consommer.

-En cas de constipation :

On proposera dans un premier temps des mesures hygiéno-diététiques comparables à celles de la population générale pour ce trouble du transit. Exemple : consommer des fibres alimentaires (fruits frais, jus de pruneaux, légumes verts, pain complet, eau Hépar...), de pratiquer une activité physique régulière pour stimuler le transit et de boire de l'eau fréquemment. Si ces mesures ne suffisent pas, alors le médecin pourra envisager un traitement médicamenteux adapté à base de laxatifs.

Conclusion :

Une bonne alimentation, une activité physique régulière, une prévention ou une correction des pathologies (RGO, hypoglycémie, constipation...), sont des aides précieuses pour prévenir et combattre l'excès de poids et ainsi **optimiser la psychomotricité de la personne**. La « stimulation intellectuelle » par le biais de l'alimentation n'est cependant pas une stratégie envisageable : la consommation excessive de vitamines, de minéraux ou d'acide folique par exemple, n'aura pas d'impact sur l'amélioration de la déficience intellectuelle, au contraire elle pourrait créer des déséquilibres. Par conséquent, on retiendra que la meilleure alimentation pour les personnes trisomiques 21 est une alimentation équilibrée, saine, qui associe plaisir des goûts et découvertes gustatives. Enfin, l'activité physique régulière (adaptée aux caractéristiques physiques et aux pathologies éventuelles) doit faire partie intégrante du quotidien de la personne.

### **3.2.2.3. L'activité physique**

Chez l'homme, les bienfaits de l'activité physique pour la santé sont bien connus : réduction des risques de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'ostéoporose, d'hypercholestérolémie, d'accidents vasculaires cérébraux, etc.

Chez les personnes porteuses de trisomie 21, l'activité physique va avoir plusieurs implications sur le métabolisme général de l'organisme :

#### -Au niveau staturo-pondéral :

L'exercice va limiter les risques de surpoids et d'obésité (souvent rencontrés chez ces personnes). En association avec une alimentation équilibrée (voir partie diététique ci-dessus), il est important que les patients puissent effectuer une activité physique régulière, adaptée à leurs pathologies éventuelles (atteintes cardiaques, troubles orthopédiques comme des scolioses, des déformations du rachis et des genoux, etc). Cela permettra de limiter l'accumulation de la masse grasse contenue dans le tissu adipeux au profit d'un renforcement musculaire. Le sport régulier pratiqué de manière raisonnée permet aussi de diminuer les troubles de la croissance liés à un surpoids ou une obésité éventuelle.

#### -Au niveau du tonus musculaire :

Le sport va permettre aux muscles d'exercer une contraction qui est déficiente chez les personnes porteuses de trisomie 21 du fait d'une hypotonie musculaire constante [26]. Il va améliorer la psychomotricité des patients.

#### -Au niveau du système nerveux central :

Pendant longtemps, on pensait que les neurones ne se régénéraient pas. Par la suite des expériences ont prouvé le contraire et un dogme est tombé : celui de l'incapacité du cerveau à produire de nouveaux neurones. Aujourd'hui, plusieurs études ont montré que certaines zones du cerveau pouvaient être capables de se régénérer. Des explications sont données sur ce sujet par le professeur Pierre-Marie Lledo, chef de l'unité Perception et Mémoire, à l'institut Pasteur de Paris et directeur de recherches au CNRS de l'unité Gène, Synapse et Cognition (propos recueillis lors d'une émission télévisée en 2009) [172] :

Les mécanismes restent mal compris. Certaines études évoquent la participation de facteurs hormonaux (sous l'influence de l'environnement ou de stimulations sensorielles) [173]. Par exemple, le bien-être, l'épanouissement, l'éviction du stress, le rire, peuvent favoriser la neurogénèse. A ce même titre, le sport se révèle être un excellent pourvoyeur de cellules nerveuses. En effet, des études ont montré que lorsque l'on produit un effort physique, l'organisme libère des facteurs trophiques qui influencent le fonctionnement du cerveau (des expériences menées sur le rat en cage ont révélé que la dépense physiquement, en courant

dans une roue par exemple, a multiplié par deux la production de leurs neurones). Chez l'homme, une libération dans le sang de facteurs de croissance nerveux (Nerve Growth Factors, NGF) entraînerait l'induction des cellules souches et favoriserait la neurogénèse.

Remarque : Le sport pourrait aussi prolonger la survie des cellules nerveuses : il limiterait l'apoptose (ou la mort cellulaire programmée des neurones).

Une autre explication viendrait du fait que l'activité physique stimulerait le système immunitaire lui-même activateur de la neurogénèse.

Toutes ces découvertes ont permis d'ouvrir des perspectives nouvelles : l'importance du sport, et de l'activité physique en général, pour optimiser le fonctionnement du cerveau.

Concernant la déficience intellectuelle, des chercheurs ont émis des hypothèses pour expliquer que l'activité physique régulière pouvait être un facteur de protection contre le déclin cognitif [174]. Le professeur Paillard, qui enseigne les sciences et techniques des activités physiques et sportives, explique que l'exercice physique « augmente les dépenses énergétiques et le débit cardiaque, et donc le débit sanguin cérébral ». Il ajoute : « la nutrition des neurones entraîne une hausse de la survie de ces cellules et des connexions synaptiques, donc une hausse des capacités intellectuelles et psychomotrices ».

→ Il est donc très intéressant pour les personnes porteuses de trisomie 21 de pratiquer une activité physique régulière qui stimule la neurogénèse.

On choisira une discipline sportive adaptée aux aptitudes personnelles de l'enfant et de l'adolescent, et aussi de leurs éventuelles pathologies associées :

-En général il n'y a pas de contre-indications aux activités physiques sauf en cas d'une grande laxité du cou. Dans ce cas, une radiographie cervicale peut être nécessaire avant de pratiquer des activités telles que le judo ou l'équitation par exemple.

-En cas de pathologie cardiaque, un certificat du cardiologue sera nécessaire pour toute pratique sportive.

-La piscine peut momentanément être contre-indiquée en cas de perforation du tympan. Cependant des bouchons d'oreille standards avec un bonnet de bain en plastique sur la tête pourront suffire. Toutefois un avis ORL est préférable.

Concernant la personne adulte, des études ont montré que l'activité physique pouvait diminuer le risque de développement de pathologies cognitives liées à l'âge. Notamment, une étude menée sur des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (non trisomiques 21) a suivi des personnes âgées de plus de 65 ans pendant 6 ans. Elle a révélé que la régularité d'une activité (au moins trois fois par semaine) comme la marche, la course à pied, la natation ou l'aquagym a réduit le risque de démence de 30 à 40%. Il a été montré que

l'exercice physique était tout autant, voire plus efficace pour la mémoire que le travail de mémoire lui-même (c'est-à-dire l'activité intellectuelle). Par exemple, courir serait plus stimulant pour les neurones que le calcul mental ou la mémorisation de chiffres ou d'images par exemple. Ainsi, l'exercice physique serait fondamental chez l'homme pour l'entretien du cerveau (article publié par Dr Philippe Presles, adapté par C. De Kock, journaliste santé le 31/01/2006 Sources : Larson E.B., Annals of Internal Medicine, 17 janvier 2006).

### **Conclusion :**

La plupart des complications médicales associées à la trisomie 21 peuvent être soignées et doivent donc être dépistées pour offrir aux malades la meilleure qualité de vie possible.

→Le suivi médical spécialisé et régulier est indispensable et bénéfique depuis la naissance et jusqu'à l'âge adulte. Les progrès dans ce domaine expliquent notamment que **l'espérance de vie** des personnes trisomiques 21 tend à rejoindre celle de la population générale.

→De la même façon, une prise en charge spécialisée (kinésithérapie, orthophonie, psychomotricité, psychologique et diététique), permet à chaque enfant d'**optimiser ses capacités**, de bénéficier d'une scolarité adaptée, et d'acquérir la **plus grande autonomie** possible. Cet accompagnement éducatif et rééducatif précoce est proposé dès les premiers mois de la vie (entre 3 et 6 mois) pour permettre de soutenir le développement du schéma neuromoteur, de la motricité fine et globale, de la communication et du langage, du schéma corporel et de la perception de l'environnement. Il doit respecter le rythme de l'enfant et conserver un aspect ludique. Il convient également d'accompagner la famille et l'entourage pour faciliter la rencontre avec l'enfant et une meilleure observation et adaptation à ses besoins permettant la construction optimale de sa personnalité.

Les acteurs et cette prise en charge précoce de l'enfant et de la famille sont, avec le médecin et le psychologue, les psychomotriciens, kinésithérapeutes et orthophonistes exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire telle qu'un SESSAD (Service d'Education et de Soins à Domicile) ou un CAMS (Centre d'Action Médico-sociale Précoce) ou exerçant en libéral. Il est intéressant dans ce cas que le pédiatre de l'enfant, par exemple, joue le rôle de coordinateur et provoque des réunions de synthèse autour du suivi [59].

### 3.2.3. Prise en charge médicamenteuse

#### Introduction :

→Objectif : Apporter un supplément oral de substances spécifiques qui va dynamiser l'organisme et notamment les facultés intellectuelles.

Nous l'avons vu précédemment, les caractéristiques cliniques de la trisomie 21 sont la conséquence de la surexpression de certains gènes situés sur le chromosome 21 qui est lui-même surnuméraire dans la maladie. L'un des symptômes caractéristiques de la trisomie 21 est la déficience intellectuelle dont sont atteints les patients de façon constante mais avec une sévérité qui est variable en fonction des individus. A ce jour, il n'y a pas de traitement potentiellement efficace pour traiter les effets de la surexpression de ces gènes du chromosome 21, cependant, beaucoup de **dysfonctionnements métaboliques** ont été étudiés et il est possible de cibler les déséquilibres qui résultent de ces dysfonctionnements en utilisant des **traitements pharmacologiques spécifiques**. La correction et la réduction de ces dysfonctionnements, par des molécules actives spécifiques, pourraient donc améliorer la déficience intellectuelle et la qualité de vie des personnes porteuses de trisomie 21.

A la suite, nous allons exposer un ensemble de traitements médicamenteux que la médecine est à même d'apporter aux malades dans le but d'apporter ce que l'on pourrait appeler « un plus » ou « un confort ». Il s'agit de molécules connues, dont les effets vont **dynamiser les capacités intellectuelles** des malades. Différentes pistes sont étudiées pour identifier ces traitements et déterminer, à condition qu'ils soient efficaces, leur posologie optimale et leur mode d'administration.

#### **3.2.3.1. Utilisation des vitamines et des antioxydants**

Un supplément en vitamines et en minéraux chez les enfants porteurs d'une trisomie 21 est très répandu en Europe comme aux Etats-Unis. Cela résulte d'une grande campagne lancée il y a plusieurs années qui vise à promouvoir les bénéfices que ces substances apportent chez les enfants.

##### ➤ **Acide folinique seule (vitamine B9) : l'étude ENTRAIN**

Un déficit en folates est connu depuis longtemps par les scientifiques comme étant une cause potentielle de désordres neurologiques, psychiatriques et cognitifs [175] et ces troubles peuvent être corrigés efficacement par une supplément en acide folique [176].

Concernant la trisomie 21, des chercheurs ont donc suspecté très fortement un trouble du métabolisme des folates, lié au cycle de la méthionine, pour être responsable de certains symptômes observés chez les malades (soit par une déficience en folates, soit par une utilisation inefficace de ces derniers). Pour illustrer ce parallèle, nous pouvons rappeler que toutes les maladies génétiques portant sur le métabolisme des folates présentent des troubles de l'intelligence. Pour expliquer ces phénomènes des études antérieures ont montré qu'au moins 7 gènes du chromosome 21 étaient reliés au métabolisme des folates [177] [72] et en particulier le gène RFC (gène codant pour le hRFC, reduced folate carrier, récepteur spécifique de folates réduits) dont l'expression est anormale dans le cortex des jeunes patients atteints de trisomie 21 [178]. Par conséquent, une surexpression de ces gènes pourrait être à l'origine d'une cascade de perturbations dans le cycle des folates (lié à celui de la méthionine). Par ailleurs, d'autres études in vitro ont montré qu'il y avait un déficit fonctionnel en folates parmi la population porteuse de trisomique 21. Des chercheurs ont alors tenté une administration de folates chez ces individus, et ont évalué les améliorations de ce supplément oral sur les fonctions cognitives.

Dans un premier temps, les chercheurs se sont basés sur un postulat qui montrait que le cycle des folates était régulé par 7 gènes du chromosome 21 [177] [72]. La triplication engendrée par l'aneuploïdie de la pathologie, a donc causé une surexpression de certains de ces gènes et, par lien de cause à effet, a provoqué une cascade de perturbations dans le cycle.

Ci-dessous est représenté un schéma du cycle des folates [179] :

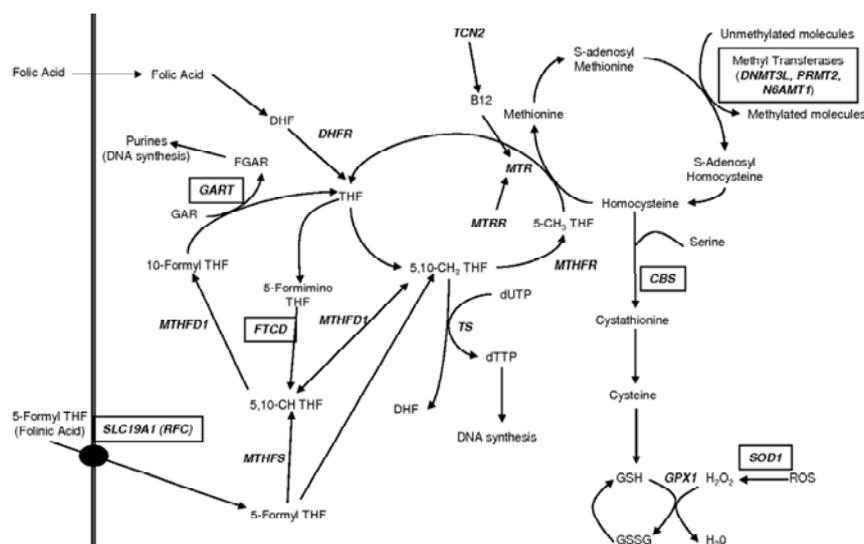


Figure 18 : Le cycle des folates

Sources (d'après Bléhaut et al, Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status, PloS one, 2010)

Des dosages sanguins, chez les individus trisomiques 21 ont montré de faibles concentrations en acide folinique, en méthionine, en homocystéine, en S-adénosyl méthionine et en sérine ; et des concentrations anormalement élevées en cystéine, en cystathionine et en DNA méthylé [180] [181].

→ Il a donc été envisagé d'administrer de l'acide folinique (vitamine B9) à ces patients pour rétablir la déficience :

L'étude ENTRAIN, menée en France par une équipe de chercheurs de la fondation Jérôme Lejeune a proposé une molécule, il s'agit de la **Leucovorine** [179] (essai NCT00294593 consultable sur <http://clinicaltrials.gov>). Nous allons décrire cet essai :

Caractéristiques de la molécule testée : La Leucovorine (5-formyl-tétrahydrofolate ou acide folinique), a été préférée à l'acide folique car sa biodisponibilité est meilleure ; en effet elle est déjà réduite et peut donc rentrer directement dans le cytoplasme des cellules sans passer par des voies de réductions enzymatiques spécifiques et pourra donc agir plus rapidement sur ses récepteurs. De plus, l'acide folinique traverse la barrière hémato-encéphalique et a donc une meilleure disponibilité pour les cellules nerveuses que l'acide folique.

Caractéristiques des patients choisis pour l'essai : Enfants âgés de 3 mois à 30 mois, ayant une trisomie 21 libre, complète et homogène. Leur poids était supérieur à 4 kg, ils devaient être en mesure de répondre à l'échelle de mesure psychométrique utilisée (la Brunet-Lezine révisée). Les enfants ayant une leucémie ou d'autres pathologies graves pouvant interférer avec les évaluations de l'efficacité du traitement (exemples : épilepsie ou hypothyroïdie instable) étaient exclus de l'essai. Tous les patients sélectionnés pour cet essai étaient suivis au sein de l'Institut Jérôme Lejeune à Paris.

Déroulement de l'essai : Pendant 12 mois, les jeunes patients ont reçu un supplément oral en Leucovorine (Folinoral® des laboratoires Therabel Lucien Pharma) à la dose de  $1.0 \pm 0.3 \text{ mg/kg/jour}$ . Au total 113 enfants ont été inclus dans cet essai, un certain nombre d'entre eux ont été traité avec la spécialité, l'autre partie a reçu un placebo. Au cours de l'essai, les patients ont été évalués par des examinateurs (médecins et psychologues) pour mesurer l'évolution de leur développement intellectuel global (Quotient Intellectuel (QI), sa posture, sa coordination, son niveau de sociabilité, son langage, etc.), on a aussi réalisé des dosages sanguins (NFS, plaquettes, ferritine, TSH, etc.) et des examens cliniques. Tous ces examens ont été faits à J0 (début de l'essai), à 6 mois (à mi-temps de l'essai) et à 12 mois (fin de l'essai). L'échelle psychométrique, la Brunet-Lezine révisée, a permis d'évaluer la linéarité du développement intellectuel au cours du temps (« étalonnée » auparavant sur des enfants normaux, résultats rendus sous forme d'un pourcentage).

Résultats : Sur les 113 patients inclus au début de l'essai, 26 d'entre eux n'ont pas pu être suivis par le même examinateur. Les résultats ne rendaient compte alors que des 87 restants. Les premières données montrent une progression de 53.1% du QI pour les enfants traités par la Leucovorine (soit 43 enfants), contre 44.1% pour ceux ayant reçu un placebo (soit 44 enfants). Par la suite, on a mis en évidence des cofacteurs pouvant influencer les calculs : il s'agissait de l'âge des patients au début de l'essai, de leur sexe et de la présence ou pas d'un traitement thyroïdien concomitant (L-thyroxine). Ce dernier critère a été fortement suspecté dans l'amélioration des résultats aux tests. Prenant en considération ces nouvelles données, un coefficient de variance a été calculé et une réévaluation des résultats précédents a donné :

-pour les enfants ayant un traitement thyroïdien concomitant : amélioration de 59,5% pour le traitement LV + L-thyroxine et 41,8% pour placebo + L-thyroxine,

-pour les enfants n'ayant pas un traitement thyroïdien concomitant : amélioration de 46.7% pour le traitement LV et 47% pour placebo.

Ci-dessous, le schéma résume ces résultats [179] :

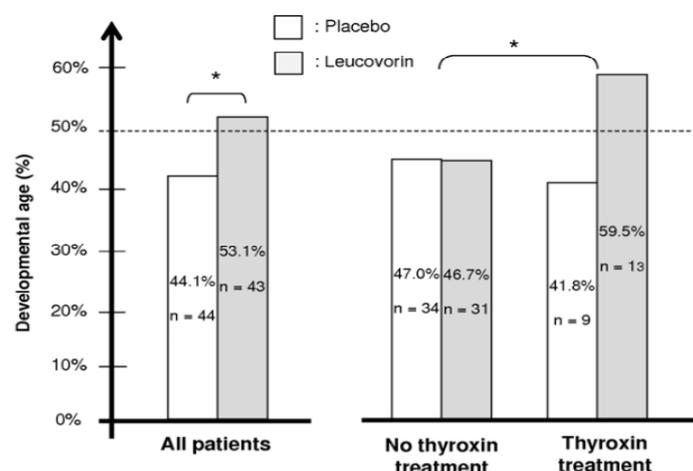


Figure 19 : Effets du traitement par la Leucovorine sur développement intellectuel global

Sources (d'après Bléhaut et al, Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status, PloS one, 2010)

Discussion : Le supplément oral en acide folinique, sur des enfants porteurs de trisomie 21 pendant 12 mois, **n'a pas permis de montrer des améliorations significatives des capacités intellectuelles**. Au regard de ces résultats décevants, les chercheurs ont émis des suppositions pour tenter d'expliquer les dysfonctionnements de l'essai :

-La dose quotidienne administrée avait été choisie comme étant inoffensive (sans effet secondaire), mais peut-être était-elle trop faible pour être efficace ? Une augmentation de cette dose n'a cependant pas été suggérée car elle correspondait déjà à plusieurs dizaines de fois la dose journalière recommandée.

-L'âge du début de l'expérimentation était un facteur important : chez les très jeunes patients, les neurones pouvaient être plus sensibles au traitement que des neurones plus évolués, la fourchette d'âge étudiée pouvait donc être trop large car les acquisitions neurologiques majeures s'acquièrent très précocement dans la vie. Cela a pu expliquer probablement les résultats décevants de ces analyses.

-Les analyses psychométriques réalisées n'ont peut être pas été performantes, dans le sens où un certain nombre d'enfants n'a pas pu être suivi par le même examinateur pendant toute la durée de l'essai. Il était effectivement difficile, en terme d'organisation, de mener les évaluations par une même personne du début à la fin.

Malgré tout, cet essai a permis une découverte inattendue qui a particulièrement intéressé les chercheurs : celle d'un cofacteur, la prise d'un traitement qui régule la fonction thyroïdienne, comme la L-thyroxine, en même temps que l'administration de l'acide folinique, qui a montré des effets positifs non négligeables. La relation entre la Leucovorine et le traitement thyroïdien n'était pas attendue, même si le rôle de la glande thyroïdienne est connu comme étant important pour le développement psychomoteur de l'enfant [182]. Plusieurs hypothèses ont été proposées par l'équipe de chercheurs pour expliquer le possible effet synergétique entre ces deux molécules :

-La première hypothèse serait que l'effet antioxydant de l'acide folinique ait été amplifié par le stress oxydatif induit par le traitement thyroïdien. En effet, l'hormone thyroïdienne est connue pour augmenter le métabolisme mitochondrial (et donc la production de radicaux libres très réactifs) et induire par la suite un déséquilibre antioxydant [183] [184] [185]. De plus, l'hormone thyroïdienne est connue comme ayant la capacité d'effectuer un rétrocontrôle négatif sur l'expression d'un gène qui est impliqué dans le catabolisme des radicaux libres oxygénés, le Sod1 [186].

→ Ces effets pourraient expliquer pourquoi la prise de L-thyroxine a stimulé le développement cognitif des enfants par rapport à ceux qui n'avaient pas de traitement thyroïdien concomitant. Finalement, l'amélioration des fonctions cognitives chez les enfants traités était peut-être due à la L-thyroxine et non pas à l'acide folinique, seulement, l'acide folinique a permis de limiter les dommages liés au stress oxydatif que provoque la L-thyroxine.

-La seconde hypothèse serait que l'homocystéine, qui est un acide aminé impliqué à la fois dans le métabolisme des folates et la fonction thyroïdienne, ait du jouer un rôle clé dans la relation entre la Leucovorine et la L-thyroxine. En effet, une étude a montré une corrélation inverse entre le QI et les taux plasmatiques d'homocystéine chez les personnes trisomiques 21 [181]. (Remarque : Il n'a pas été fait de dosage thyroïdien dans cette dernière étude). De plus, l'homocystéine est aussi en relation avec deux enzymes de la voie de la re-

méthylation (TCN et MTHFR). Aussi, les hormones thyroïdiennes induisent probablement l'expression de certains gènes qui auraient un rôle dans la voie métabolique de l'homocystéine. Pour illustrer ce propos, nous observons que la concentration en homocystéine dans le plasma est inversement corrélée à la concentration en hormone thyroïdienne T4L [187] et qu'elle retourne à la normale quand l'équilibre thyroïdien est rétabli par un traitement adéquate [188] [189].

→ En conclusion, les hormones thyroïdiennes administrées aux enfants vont potentialiser la TCN et la MTHFR qui vont reméthyler l'homocystéine (à partir de la SAH) et donc régénérer les folates. Une hypothèse serait donc que l'augmentation de l'homocystéine (via la L-thyroxine) serait directement responsable de l'amélioration des fonctions cognitives des enfants testés et non pas la Leucovorine.

Remarque : cette dernière hypothèse n'est admissible qu'à condition que l'homocystéine puisse jouer un rôle dans la déficience intellectuelle (voir chapitre suivant).

Conclusion : En dépit des difficultés techniques rencontrées et des résultats décevants, cet essai a suggéré que le développement psychomoteur des patients trisomiques 21 pouvait être amélioré par des traitements ayant une action sur les voies métaboliques. Mais la probable interaction positive entre les folates et les hormones thyroïdiennes devait être précisée, c'est pourquoi une autre étude a été lancée en 2012 : l'étude ACTHYF.

#### ➤ **Acide folinique + L-thyroxine : l'essai clinique ACTHYF**

Lancée en 2012 par la fondation Jérôme Lejeune, ce nouvel essai clinique s'inscrit dans la lignée de l'étude ENTRAIN. Son objectif est d'évaluer si un apport en acide folinique (vitamine B9) associé à un traitement par une hormone thyroïdienne, améliore le développement psychomoteur des jeunes enfants porteurs d'une trisomie 21 (essai NCT01576705 consultable sur le site [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)).

Le programme ACTHYF doit étudier avec précision, chez 256 jeunes enfants trisomiques 21 âgés de 6 à 18 mois, l'intérêt de l'association **folates + L-thyroxine** (traitement de 12 mois). Il teste :

- l'efficacité d'un traitement systématique par L-thyroxine à dose contrôlée cliniquement et par dosage ultrasensible de la TSH,
- l'efficacité d'un traitement systématique par acide folinique à la dose de 1.0mg/kg/j,
- l'interaction éventuelle entre ces deux traitements.

Le Centre investigateur est l'Institut Jérôme Lejeune à Paris (étude monocentrique, comparative, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle versus placebo pour chacun des deux traitements, L-thyroxine et acide folinique)

Le critère principal d'efficacité est une échelle d'évaluation du développement psychomoteur validée internationalement, adaptée à la population concernée par cette étude, reconnue pour ses qualités métrologiques : l'échelle de Griffiths. Cet outil bénéficie d'une méthode d'évaluation établie et standardisée [190]. Elle sera complétée par une échelle de développement psychomoteur étalonnée en France (la Brunet-Lézine révisée).

Conclusion : Cet essai, à visée thérapeutique, a démarré en avril 2012. L'étude est prévue pour une durée de 5 ans. A ce jour, une vingtaine de patients ont d'ores et déjà été inclus. L'objectif est d'en inclure 256 et d'analyser 1 536 évaluations psychométriques et le recueil d'environ 15 000 données biologiques, biochimiques et génétiques.

➤ **Sélénium, vitamine A, vitamine E, vitamine C, zinc et/ou acide folinique (vitamine B9) :**

Dans la trisomie 21, des anomalies anatomiques ont été mises en évidence au niveau des structures du cerveau des malades (exemple, une diminution du nombre de neurones dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, voir précédemment). Il a également été montré que ces anomalies structurelles apparaissaient dès la période embryonnaire et qu'elles se poursuivaient en post-natal. Plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer la survenue de ces atteintes (voir chapitre précédent). Parmi eux, il y a un mécanisme oxydatif néfaste causé par des réactions chimiques impliquant des enzymes. Ainsi, l'augmentation de l'activité de deux enzymes, la copper/zinc superoxyde dismutase (SOD-1) et la cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS), toutes deux codées par un gène du chromosome 21, a été suggérée pour expliquer les dommages oxydatifs dans le cerveau des malades. L'utilisation d'antioxydants est donc apparue évidente aux yeux de certains chercheurs, pour diminuer le stress oxydatif que subissent les cellules nerveuses. A terme, cela pourrait améliorer la déficience intellectuelle. Concernant les folates, les intérêts de leur utilisation sont les mêmes que ceux cités au début de ce chapitre.

Ainsi, plusieurs études ont testé l'administration de **vitamines et de minéraux** ayant des **propriétés antioxydantes** pour prouver une possible amélioration des fonctions intellectuelles [191] [192] (avec différentes combinaisons de vitamines et de minéraux, différents dosages, différents individus testés, etc.). Au final, aucun de ces essais n'a montré un effet significatif sur l'intelligence.

Une autre étude a voulu montrer les bénéfices qu'un supplément en antioxydants ou/et en acide folinique pouvait apporter sur le développement psychomoteur et sur l'effet du stress oxydatif concernant certains marqueurs biologiques (essai clinique NCT00378456 consultable sur le site [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). L'objectif était d'évaluer si un supplément en **antioxydants et/ou en acide folinique**, améliorerait le développement psychomoteur et le langage des enfants porteurs de trisomie 21 [193] :

L'essai s'est déroulé en Grande Bretagne à partir de 2006, 156 enfants trisomiques 21 âgés de moins de 7 mois ont été enrôlés. Un premier groupe a reçu un traitement quotidien composé de plusieurs substances (Sélénium 10µg, zinc 5mg, Vitamine A 0.5 mg, Vitamine E 100 mg, Vitamine C 50mg et Acide folinique 0.1 mg), un deuxième groupe a reçu ce même cocktail mais sans l'acide folinique, un troisième groupe a reçu uniquement l'acide folinique et un dernier groupe a reçu un placebo. Des marqueurs biochimiques dans le sang ont été dosés 12 mois après le début du traitement, et les évaluations psychométriques ont été faites 18 mois après le début de l'essai (évaluation par échelle de Griffiths et l'échelle de Mac Arthur). Résultats : les enfants traités par les antioxydants et/ou l'acide folinique n'ont pas montré d'améliorations aux tests par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo.

Conclusion : L'étude a donc montré que les antioxydants et l'acide folinique (aux doses administrées dans l'essai), n'avaient pas d'effet sur l'amélioration des capacités intellectuelles des enfants trisomiques 21.

Malgré ces résultats décevants, des études récentes sur des souris Ts65Dn suggèrent encore qu'un supplément en minéraux devrait être réévalué. Certaines proposent d'utiliser une substance en particulier, la Vitamine E.

#### ➤ **Vitamine E seule :**

Un antioxydant particulier, la vitamine E, pourrait aussi être bénéfique dans le traitement de la trisomie 21 :

Une étude récente, menée dans un premier temps sur des souris Ts65Dn, suggère que la vitamine E pourrait être bénéfique pour les personnes porteuses de trisomie 21 [194]. En effet, une réduction du stress oxydatif a été détectée dans le cortex de souris adultes Ts65Dn âgées de 6 mois à qui l'on a administré un supplément en vitamine E pendant une période de 2 mois. De plus, les souris ayant reçu la vitamine E ont montré des améliorations des performances dans les tests évaluant la mémoire de travail spatiale et également une atténuation des perturbations cholinergiques dans les neurones du cerveau.

Ces résultats très encourageants ont poussé les chercheurs à entreprendre des essais sur l'homme : Ainsi, des essais de phase III ont été menés par le National Institut of Aging (NIA),

aux Etats-Unis, sur des 350 personnes porteuses de trisomie 21 âgées de 50 ans et plus (essai clinique NCT00056329 consultable sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Ils ont débuté en Avril 2002, et ont duré 36 mois. Menés en double aveugle avec des placebos, les résultats été attendus pour 2010. Le but était de prouver le rôle de la vitamine E dans l'amélioration de la déficience intellectuelle et la diminution des troubles fonctionnels phénotypiques (notamment sur la voie cholinergique) rencontrés dans la trisomie 21. → Les résultats n'ont pas été parus.

Citons enfin une étude très récente qui s'est intéressée à la vitamine E chez des souris Ts65Dn [195]. Elle a montré qu'un supplément en vitamine E, administré dès la conception de l'embryon, maintenu pendant toute la durée de gestation chez les mères, puis poursuivi après la naissance et jusqu'à l'évaluation par des tests psychométriques sur la nouvelle génération de souris, avait eu pour effet d'améliorer les fonctions cognitives de ces souris et qu'il améliorait aussi l'hippocellularité dans le gyrus denté. → Cette piste reste à être confirmée par d'autres tests chez l'animal avant de passer chez l'homme.

#### ➤ **Utilisation d'un antioxydant : le coenzyme Q10 (LiQ-NOL®)**

Une approche utilisant un antioxydant particulier a été suggérée. Elle est basée sur l'administration du coenzyme Q10 :

Une étude américaine (Cincinnati, Ohio) s'est intéressée à l'administration du Liq-Nol® (essai clinique NCT00891917 consultable sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Le recrutement des personnes pour cet essai a débuté en 2005, l'essai a duré 36 mois, il incluait 350 enfants âgés de 6 à 16 ans. La dose quotidienne était de 10.0mg/kg pendant 3 mois. Les chercheurs ont évalué les effets du LiQ-NOL® sur les tests du langage, de l'expression orale et de l'articulation. → Les résultats ne sont pas connus à ce jour.

#### **3.2.3.2. Utilisation d'hormones de croissance**

Nous avons évoqué précédemment que les personnes adultes trisomiques 21 étaient, pour la plupart, atteintes d'obésité, de retards psychomoteurs ou d'une taille inférieure à la normale. Autant de caractéristiques phénotypiques qui impliquent une déficience en hormone de croissance, la **GH** (Growth Hormone). Plus précisément, un axe entre 2 hormones, la GH et la IGF-I (insuline-like growth factor I), pourrait être impliqué à la fois dans la croissance du cerveau, le développement et le métabolisme général de l'organisme [196]. Exploiter cette piste serait une stratégie possible pour les chercheurs.

L'utilisation des hormones de croissance est déjà répandue et montre des résultats satisfaisants dans différentes situations :

-lorsque l'on administre la GH à des sujets trisomiques 21 pendant leur enfance, elle permet de normaliser la taille des malades et améliore aussi le développement psychomoteur [197].

-chez l'adolescent porteur de trisomie 21, le traitement hormonal débuté pendant l'enfance augmente grandement le périmètre crânien, ce qui semble être corrélé aux meilleures performances psychomotrices observées chez ces jeunes personnes.

→C'est pourquoi certains chercheurs prônent l'utilisation plus générale des hormones de croissance chez les personnes trisomiques 21 [198]. Toutefois, des études supplémentaires devront être menées avant de généraliser ce traitement.

**Conclusion** : Différents produits connus pour avoir des actions stimulatrices de l'intelligence et du métabolisme général ont été testés chez les malades. Certaines molécules ont montré une inefficacité incontestable mais d'autres s'avèrent être plus intéressantes. Les recherches dans ce domaine doivent continuer pour trouver d'autres pistes mais aussi consolider celles qui portent un actuellement un intérêt. Malgré toutes ces trouvailles, certes encourageantes, l'utilisation de vitamines, d'antioxydants, d'hormones de croissance ou autres molécules nootropiques, ne semble pas être la meilleure solution pour espérer traiter et guérir de la déficience intellectuelle des personnes atteintes de trisomie 21. Optimiser les capacités intellectuelles par des substances stimulantes est une piste mais elle est **insuffisante** et les limites de cette stratégie thérapeutique sont vite atteintes.

### 3.2.4. Conclusion sur l'optimisation des capacités

Les méthodes d'apprentissage, d'enseignement et de rééducation ont été prouvées comme étant efficaces pour les personnes trisomiques 21, mais il est évident qu'**elles ne sont pas suffisantes** pour guérir de la déficience intellectuelle [199].

Puisque l'espérance de vie des personnes porteuses de trisomie 21 a dépassé les 55 ans et que très souvent ces personnes survivent au décès de leurs parents, les traitements médicamenteux visant à améliorer les capacités intellectuelles sont d'une grande importance pour améliorer l'**autonomie** des malades. Malheureusement, jusqu'à ce jour, peu de médicaments se sont avérés efficaces [200] [201].

Tout cela n'est donc pas suffisant. L'optimisation des capacités n'est pas secondaire dans la prise en charge mais elle ne va pas permettre, à elle seule, de traiter la déficience intellectuelle. Par conséquent, il faut trouver des traitements qui modifient cette déficience, des traitements pour, cette fois-ci, **accroître les performances intellectuelles**.

## 3.3. Accroissement des performances intellectuelles

### 3.3.1. Introduction sur l'accroissement des performances intellectuelles

Généralement, un gène est à l'origine de la production de protéines (ou enzymes), lesquelles sont essentielles au bon fonctionnement des cellules et donc de l'organisme tout entier. Dans le cas de la trisomie 21, la surexpression de certains gènes entraîne une production excessive de protéines codées par ces gènes et, par la suite, des anomalies du fonctionnement intracellulaire, d'où les symptômes que l'on connaît : une déficience intellectuelle commune, des caractères physiques particuliers, des sur-handicaps de fréquence et d'intensité variables [11] [12] [164].

- Principe : agir à des niveaux précis dans le cerveau par l'utilisation de molécules chimiques.
- Objectif : diminuer la déficience intellectuelle en modifiant le fonctionnement cellulaire et le métabolisme général du malade.
- Deux niveaux d'action :
  - Les caractéristiques phénotypiques prises pour cible.
  - Les gènes surexprimés pris pour cible.

### 3.3.2. Agir sur le phénotype

#### 3.3.2.1. La neurogénèse

##### ➤ Quelques rappels concernant la neurogénèse chez l'homme

La neurogénèse désigne l'ensemble des processus de création d'un neurone fonctionnel du système nerveux central à partir d'une cellule souche neurale. Au sens large, elle désigne la mise en place des principales structures du système nerveux au cours du développement, c'est pourquoi on emploie souvent le terme de « **neurodéveloppement** » (d'après [www.wikipedia.fr](http://www.wikipedia.fr)). La formation du système nerveux commence durant le développement embryonnaire et ne s'achève entièrement que durant l'adolescence. Néanmoins, une neurogénèse localisée persiste par la suite chez l'adulte et pourrait jouer un rôle fonctionnel dans la **plasticité neuronale** du cerveau [202]. La neurogénèse embryonnaire permet de former un stock de plus de 100 milliards de neurones. Les premières cellules formées sont les neurones ; les cellules gliales sont formées par des mécanismes différents plus tardivement. Contrairement au neurone, qui est une cellule post-mitotique perdant la capacité de se diviser, les cellules gliales peuvent continuer à proliférer localement. La

neurogénèse se déroule principalement dans deux régions du cerveau : le gyrus denté de l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire (sous la paroi des ventricules latéraux) (d'après [www.wikipedia.fr](http://www.wikipedia.fr)). La différenciation des cellules souches neurales en neurones adultes fonctionnels et l'ensemble des mécanismes de la neurogénèse sont régulés par de multiples facteurs intrinsèques et extrinsèques comme par exemple des facteurs de croissance, des neurotransmetteurs, des hormones et même des molécules chimiques synthétiques telles que les médicaments (antidépresseurs, lithium, opiacés...).

Après avoir redéfini ces fondements, nous pouvons à présent aborder la neurogénèse dans le cas de la trisomie 21, et notamment ses dysfonctionnements.

Une évidence scientifique assure que **l'atteinte de la prolifération cellulaire** dans le cerveau, durant le développement est un élément majeur dans la **réduction du volume** du cerveau et qui est à l'origine de la **déficience intellectuelle** caractéristique de la maladie [203].

Nous l'avons déjà évoqué précédemment, dans la trisomie 21, des atteintes de la neurogénèse surviennent dès la période embryonnaire et se poursuivent en post natal et jusqu'à l'âge adulte [204] [86]. Dans l'hippocampe, à l'âge adulte, la perturbation du neurodéveloppement joue très certainement un rôle clé dans la plasticité des circuits nerveux, qui ont ensuite des répercussions néfastes sur les performances comportementales impliquant la mémoire, l'apprentissage verbal et spatial ou encore le langage [83]. Dans le cervelet aussi des troubles de la neurogénèse sont notés, à la fois chez les modèles Ts65Dn et chez les sujets trisomiques 21 [83], comme en témoigne la réduction significative de la taille du cervelet chez les souris Ts65Dn [150]. A la naissance, la taille du cervelet et le nombre des cellules granulaires sont normaux, mais par la suite ils sont réduits par rapport à la normale [205]. Cela a été attribué, entre autre, à une diminution de la réponse des précurseurs des cellules granulaires à un facteur stimulant la mitose de ces cellules, le Sonic Hedgehog ou Shh [93] [205] [206] (voir plus loin).

Par conséquent, les défauts de la neurogénèse dans le cerveau des patients trisomiques 21 vont être responsables de la baisse de la densité neuronale, des atteintes de la synaptogénèse, des perturbations des connexions nerveuses et de la plasticité synaptique [83].

→La recherche thérapeutique se base donc sur l'espoir de **restaurer la neurogénèse** adulte dans le but de retrouver une grande partie des performances intellectuelles et pour cela elle s'oriente vers le rétablissement d'une population fonctionnelle de neurones dans l'hippocampe, qui est déficitaire. Pour faciliter ce travail, nous savons que la neurogénèse adulte est très sensible aux stimuli de l'environnement et aux molécules exogènes, rendant ainsi le champ d'action plus ouvert à des stratégies thérapeutiques ciblées [207] [208].

A terme, la recherche doit exploiter toutes les pistes possibles pour trouver des cibles thérapeutiques prometteuses pour améliorer la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

➤ **Anomalies de la prolifération des neurones, diminution de la synthèse des neurones**

- Utilisation d'un antidépresseur : **la fluoxétine**

La recherche sur les mécanismes des déficits de la mémoire et de l'apprentissage, observés chez les souris Ts65Dn, a permis de constater une diminution de la neurogénèse dans le gyrus denté de l'hippocampe par rapport aux animaux euploïdes [83]. De plus, il a été montré que l'activité du récepteur présynaptique 1A à la sérotonine est nécessaire pour la neurogénèse adulte dans l'hippocampe [209].

De plus, il était déjà acquis que l'administration chronique d'antidépresseurs (comme le PROZAC®, fluoxétine), permettait de contrer certains aspects comportementaux négatifs induits par le stress ou la dépression en agissant sur le récepteur de la sérotonine et en augmentant la neurogénèse. (La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine).

Ainsi, pour déterminer si la neurogénèse induite par la fluoxétine peut également être efficace chez la souris Ts65Dn, une étude a testé l'administration chronique de la fluoxétine chez ces souris [210] : Le traitement prolongé pendant plus de 24 jours a amélioré les atteintes de la neurogénèse dans le gyrus denté de l'hippocampe de jeunes souris Ts65Dn. En effet, le traitement a permis de stimuler la prolifération des cellules nerveuses jusqu'à des niveaux similaires à ceux mesurés chez des souris contrôles non trisomiques (le marquage des cellules nerveuses par la Bromodéoxyuridine (BrdU), qui est un nucléoside synthétique analogue de la thymidine, a montré que les cellules du gyrus denté des souris traitées proliféraient dans ces tissus).

→ Des études supplémentaires sur le mécanisme d'action de cette molécule devront être effectuées pour conclure sur son efficacité potentielle.

- Utilisation d'un normothymique (agent stabilisant de l'humeur) : **le lithium**

Une étude a publié en 2013 l'hypothèse d'une stratégie thérapeutique qui ciblerait la neurogénèse adulte [211]. Elle propose l'administration du lithium pour promouvoir la prolifération de précurseurs neuronaux et restaurer ainsi la neurogénèse adulte dans le gyrus denté de l'hippocampe à des niveaux normaux. Pour cela, le lithium va induire l'activation de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$  caténine qui va stimuler la prolifération des facteurs NPC (neurons precursor cells). Sur des souris Ts65Dn, le lithium a été administré pendant 4 semaines (à des doses de 2.4 g/kg) et a montré qu'il stimulait la prolifération des

NPC et qu'il augmentait le nombre de neurones matures dans le gyrus denté de l'hippocampe de ces souris. De plus, ces neurones étaient fonctionnels, la LTP était rétabli et les tests comportementaux, évaluant les performances cognitives des souris, étaient améliorés.

→ Par conséquent, cette étude a montré l'impact d'un traitement par le lithium sur la neurogénèse adulte dans l'hippocampe et la restauration de la plasticité synaptique qu'il engendrait. Des études supplémentaires confirmant ces analyses devront être entreprises avant d'évaluer un tel traitement chez l'homme.

Une autre étude, en 2009, a reporté des effets bénéfiques sur la neurogénèse obtenus sur des souris Ts65Dn âgées de 12 mois ayant eu un supplément en lithium (27mg/kg, per os) pendant 1 mois [212].

→ Le traitement par le lithium a amélioré la neurogénèse dans la zone sous-ventriculaire à la fois chez des souris Ts65Dn et chez des souris contrôles non trisomiques.

Remarque : il a aussi été rapporté dans une autre étude, que le lithium pouvait réduire les niveaux du myo-inositol dans le cerveau de souris Ts65Dn âgées de plus de trois mois (28mg/kg, per os, pendant 1 mois) [213]. Cependant il n'a pas été mis en évidence la relation entre la réduction des niveaux de la myo-inositol et la neurogénèse.

- Utilisation d'un agoniste Shh : **le SAG 1.1**

Une autre approche intéressante propose de stimuler la neurogénèse dans le cervelet [205]. En effet, le développement des précurseurs de cellules granulaires du cervelet est diminué chez les souris Ts65Dn, ce qui explique la taille réduite du cervelet chez les souris trisomiques adultes (observée aussi chez les patients [214]). Ce déficit serait directement provoqué par un défaut de réponse à la protéine Hedgehog (un agent stimulant la mitose) qui contrôle la prolifération des précurseurs des cellules granulaires pendant le développement du cervelet [205]. Dans la trisomie 21, on a pensé qu'il y avait des dysfonctionnements de la voie de signalisation Sonic Hedgehog (Shh) qui entraîneraient une diminution du nombre de neurones dans le cervelet : la culture in vitro de précurseurs de cellules granulaires, dérivés de modèles trisomiques 21, a montré une diminution de la réponse à la stimulation mitogène qui est faite par la voie de signalisation Shh.

→ La stratégie a donc été de cibler cette voie Shh :

On peut stimuler cette prolifération soit par l'ajout direct de la protéine, soit en utilisant un agoniste Shh qui stimule son activité. On a utilisé pour cela des modèles murins Ts65Dn et on a testé l'ajout d'un activateur de la voie Shh, le SAG1.1. Il a montré qu'il pouvait restaurer le nombre des cellules granulaires dans ce cervelet ainsi que la mitose cellulaire jusqu'à des

niveaux comparables aux souris contrôles euploïdes chez des souris Ts65Dn qui ont été traitées par ce produit à la naissance [205].

Ci-dessous les résultats ((a) augmentation du nombre des précurseurs des cellules granulaires, (b) augmentation des mitoses) :

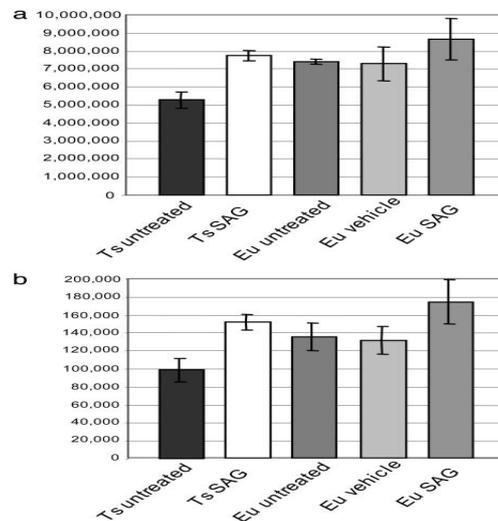


Figure 20 : Effets du traitement par SAG 1.1 dans le cervelet des souris Ts65Dn

Sources (Rpoer et al, Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down [corrected] syndrome mice, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006)

→ Ces résultats montrent qu'il serait possible d'améliorer la voie Shh dans le cerveau des individus trisomiques 21. Par la suite, il faudra prouver que le déficit de cette voie est bien une des causes probables du phénotype de la maladie, à savoir la déficience intellectuelle. (Remarque : une étude publiée en 2012 s'y est penchée [206]).

→ Des explorations sont encore à approfondir dans ce domaine avant de commencer les essais chez l'homme.

- Utilisation d'un facteur de croissance des cellules nerveuses : **le NGF**

Dans la trisomie 21 il y a une dégénérescence de la BFCN (Basal Forebrain Cholinergic Neurons) qui est associée à une altération dans le transport rétrograde du NGF (Nerve Growth Factor). Une étude a montré qu'une administration intracérébroventriculaire de NGF chez des souris Ts65DN pouvait préserver des anomalies de taille du cerveau (par augmentation du nombre des cellules nerveuses) et rétablir à des niveaux normaux les marqueurs de la BFCN [215]. Le NGF pouvait aussi corriger des défauts de la transmission cholinergique.

→ Des études supplémentaires doivent être menées.

### 3.3.2.2. La neurodégénérescence

Nous l'avons évoqué à plusieurs reprises, les personnes trisomiques 21 présentent, en autres, des déficiences de la mémoire à court terme et à long terme, des défauts d'apprentissage et du langage, et dans une autre mesure, un risque de développement précoce d'une démence de type maladie d'Alzheimer [83]. Ces caractéristiques sont le signe de diverses perturbations métaboliques et cellulaires et notamment d'une **dégénérescence anormale des cellules nerveuses**. Plusieurs dysfonctionnements peuvent être à l'origine de cette neurodégénérescence :

-d'un point de vue structurel et anatomique : il peut s'agir d'anomalies du nombre de cellules nerveuses (une diminution du nombre de cellules gliales dans l'hippocampe par exemple) [83].

-d'un point de vue métabolique et fonctionnel : la dégénérescence des cellules nerveuses serait la conséquence d'attaques cellulaires nocives comme par exemple une inflammation des cellules, un stress oxydatif ou encore une diminution de la protection cellulaire [159].

#### ➤ Diminution de la protection des neurones

Pour expliquer les origines et les mécanismes de ces perturbations, des chercheurs ont exploré les structures cérébrales de souris Ts65Dn naissantes (par des études anatomiques et électrophysiologiques) afin de mettre en évidence des anomalies structurelles précises [152]. Ils ont ainsi découvert une diminution de la taille et du nombre des cellules gliales dans l'hippocampe, une réduction de la LTP, et une plasticité synaptique anormale [216]. Ces dysfonctionnements neuronaux pourraient contribuer aux déficiences intellectuelles citées précédemment.

A côté de ces observations, nous savons déjà qu'il existe dans l'organisme un peptide qui joue un rôle important dans le développement du cerveau. Il s'agit du Peptide Intestinal Vasoactif (VIP), qui est un neuropeptide synthétisé dans l'intestin et qui agit sur les cellules gliales du cerveau [217].

Chez l'homme, des études ont montré que la concentration du VIP est augmentée, à la naissance, dans le sang des nouveaux nés trisomiques 21 [218]. De plus, les souris Ts65Dn ont un niveau élevé de VIP dans le cerveau [219] et les astrocytes corticaux (cellules gliales spécifiques) ont montré, dès le 8<sup>ème</sup> jour post natal, un défaut du mécanisme de transduction du signal du récepteur pour le VIP qui est le VPAC-1 [220].

Par ailleurs, un blocage de la stimulation par VIP pendant l'embryogénèse est suivi en post natal par une hypotonie, un ralentissement de la croissance et un retard du développement du cerveau, à la fois chez l'homme et chez les souris Ts65Dn [221] [222].

→ Tout cela permet d'émettre l'hypothèse que la **dérégulation du VIP** (concentration excessive) chez les individus trisomiques 21, devait être une conséquence adaptative aux **dysfonctionnements des fonctions neuronales** [219]. Cela expliquerait les concentrations élevées du VIP dans le sang à la naissance : Le peptide VIP jouerait donc un rôle important dans le développement du cerveau.

Forts de ces observations, des chercheurs ont alors pensé qu'il fallait compenser le défaut d'action du VIP sur ses récepteurs corticaux, en administrant directement les produits de la stimulation VIP qui est déficitaire. En effet, la stimulation VIP sur les cellules gliales (astrocytes) aboutit à la **libération de facteurs neurotrophiques** qui sont le ADNP (Activity Dependent Neuroprotective Proteine) et le ADNF (Activity Dependent Neurotrophic Factor), qui sont des protéines synthétisées par les cellules gliales et qui protègent l'ensemble des cellules nerveuses, il s'agit de neuroprotecteurs [223]. Ils ont alors pensé à des fragments actifs dérivés de ces deux protéines gliales NADNP et ADNF, qui sont la **NAP** (NAPVSIPQ) et la **SAL** (SALLRSIPA) pour être une thérapeutique potentielle pour traiter la dégénérescence des cellules nerveuses et, a fortiori, la déficience intellectuelle qu'elle engendre [224].

→ Une étude a testé l'administration de ces deux peptides chez des femelles gestantes Ts65Dn [225]. A la suite, nous allons détailler cette étude :

Pour cette étude, les chercheurs ont utilisé des femelles Ts65Dn soit gestantes soit non gestantes, ainsi que des femelles gestantes non trisomiques (souris contrôles). Elles ont été traitées par injection intra-péritonéale, entre le 8<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour de gestation soit avec les **peptides NAP+SAL**, soit par un placebo (essai réalisé en double aveugle). Les chercheurs ont ensuite évalué les performances cognitives de leur progéniture (âgée de 8 à 10 mois), en utilisant le test comportemental de la piscine de Morris (ou MWM). Les résultats sont les suivants :

-pour les individus issus des souris Ts65Dn gestantes + placebo : pas d'amélioration après 5 jours de tests.

-pour les individus issus des souris Ts65Dn gestantes + (NAP+SAL) : apprentissage meilleur que les individus issus des TS65Dn + placebo, apprentissage similaire aux souris contrôles + placebo et aux souris contrôles + (NAP+SAL).

En conclusion, le traitement avec les peptides neuroprotecteurs, NAP+SAL, a eu un rôle de prévention des défauts d'apprentissage chez les modèles murins trisomiques 21 avec des

niveaux équivalents aux souris contrôles. Les chercheurs, Incerti et al, ont alors proposé la possibilité d'une intervention thérapeutique, chez l'homme, pendant la grossesse qui pourrait prévenir ou reverser les défauts de l'apprentissage chez les individus trisomiques 21. Aucun essai clinique n'est à ce jour réalisé.

→ Une autre étude menée sur la NAP a montré qu'elle **inhibait la neurotoxicité de la protéine A $\beta$**  et qu'elle **réduisait la neuro-inflammation** faisant suite à une lésion cérébrale. Cette même étude a montré que l'administration de NAP+SAL, sur des cellules nerveuses trisomiques 21 en culture, augmentait leur survie si on les mettait en présence d'un agent toxique comme l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [226] : NAP+SAL aurait donc également un rôle protecteur contre le stress oxydatif (nous parlerons du stress oxydatif dans le prochain paragraphe).

→ Une autre étude a montré les **améliorations de la plasticité synaptique** et de la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses GABAergiques et glutamatergiques. En effet, l'administration de NAP+SAL semble être accompagnée d'une augmentation des ARNm qui codent pour des sous unités des récepteurs NMDA et GABA [227].

Conclusion : Un supplément en SAL et en NAP chez les individus trisomiques 21 pourrait avoir pour conséquence 2 choses : une augmentation de la survie des neurones et une réduction de la déficience intellectuelle témoin d'une neurodégénérescence.

#### ➤ **Inflammation des cellules nerveuses**

- Utilisation d'un antibiotique à propriétés anti-inflammatoires : **la minocycline**

La neuro-inflammation peut être un facteur contribuant à la dégénérescence des cellules nerveuses chez les personnes trisomiques 21 [159]. Chez des souris Ts65Dn, des niveaux importants de marqueurs neuro-inflammatoires ont été observés [228]. L'utilisation d'anti-inflammatoires peut donc s'avérer intéressante. En particulier, une molécule déjà connue pour ses propriétés anti-infectieuses, la minocycline, a intéressé des chercheurs. La minocycline est un antibiotique appartenant à la famille des tétracyclines, elle possède des **propriétés anti-inflammatoires** et a été utilisée avec succès dans des essais cliniques menés sur des patients atteints d'une maladie de Parkinson ou d'une Chorée de Huntington [229]. Elle semble également avoir une **activité neuroprotectrice** et pourrait même inhiber la mort cellulaire de certaines cellules nerveuses dans certains cas [230].

Une étude menée sur des modèles souris Ts65Dn, âgées de 7 mois, traitées par la minocycline pendant 75 jours, a eu pour conséquence des améliorations des performances aux tests de la piscine de Morris, montrant donc des améliorations de l'apprentissage et de la mémoire [228]. Ce traitement a permis de prévenir de la dégénérescence des neurones cholinergiques au niveau de l'hippocampe. Les effets protecteurs de la minocycline ont été

attribués à son activité anti-inflammatoire sur les cellules gliales du cortex cérébral et au blocage de certaines espèces inflammatoires cytotoxiques [230].

### ➤ **Stress oxydatif**

Le stress oxydatif est une voie métabolique qui intéresse beaucoup les chercheurs pour expliquer l'origine d'une dégénérescence neuronale (trois gènes du chromosome 21 sont connus pour avoir une implication dans les processus oxydatifs, les gènes Sod1, App et Bach1) [159]. Ainsi, les **antioxydants** pourraient être intéressants dans le traitement de la neurodégénérescence et notamment dans la prévention des dommages causés par le stress oxydatif.

- Utilisation de la **vitamine E**

Au niveau de la voie de signalisation cholinergique (neurones cholinergiques), un traitement par la vitamine E, chez des souris Ts65Dn, a permis de réduire les marqueurs du stress oxydatif d'une part, et d'améliorer les performances aux tests de la piscine de Morris d'autre part (impliquant probablement la protection d'une protéine trkA, récepteur des NGF des neurones cholinergiques) [194].

Cependant, ces effets positifs ont pu être provoqué par une protéine, la S100B, qui a pour rôle de réguler la survie des cellules nerveuses dans les réactions d'oxydation ou encore de réguler les phénomènes d'apoptose neuronale [231]. En effet, chez des souris transgéniques surexprimant la S100B, on a pu montrer des améliorations de l'apprentissage et de la mémoire mais le traitement chez ces mêmes souris par la vitamine E a augmenté les dommages oxydatifs, contrairement à ce qui avait été montré précédemment chez les souris Ts65Dn. La surexpression de la protéine S100B a donc altéré les effets positifs de la vitamine E sur le stress oxydatif.

→ Finalement le traitement par la vitamine E sur des modèles murins trisomiques 21 (mis à part le modèle Ts65Dn) ne semble donc pas efficace.

- Utilisation du **SGS-111**

Un analogue du piracétam, le SGS-111, a montré qu'il pouvait prévenir les dommages oxydatifs et l'apoptose de cellules nerveuses en culture provenant d'individus porteurs de trisomie 21 [232]. Basé sur l'hypothèse qu'il pourrait aussi diminuer les radicaux libres oxygénés chez les souris Ts65Dn et qu'il pourrait aboutir à une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire, les souris ont été traitées avec le SGS-111 pendant la gestation et en postnatal. Mais aucune amélioration n'a été observée concernant les performances dans la piscine de Morris [233].

### **3.3.2.3. Anomalies de la plasticité synaptique et du réseau nerveux**

#### Introduction :

Nous l'avons évoqué plusieurs fois au cours de cet exposé, la déficience intellectuelle de la trisomie 21 est caractérisée par des atteintes de l'apprentissage, du langage [159] [234] et de la mémoire [36], lesquelles sont le résultat de nombreuses **altérations du fonctionnement métabolique général** : perturbation de la morphologie de l'hippocampe par exemple [45] [235] [236], ou troubles de la neurogénèse adulte [237] [238], ou bien une neurodégénérescence anormale. Une caractéristique métabolique très importante est également retrouvée dans la maladie, elle concerne la transmission des informations au niveau du système nerveux par l'intermédiaire des connexions synaptiques spécifiques. La **plasticité synaptique** va jouer un rôle clé dans la modulation de la réponse à un stimulus nerveux.

Pour étudier plus précisément la pathogénicité moléculaire et cellulaire et pour relier ces anomalies à l'augmentation de la « dose de gènes » [134] [144], des modèles murins génétiquement modifiés sont utilisés. Le modèle le plus utilisé est le modèle Ts65Dn qui est le plus représentatif du phénotype de la trisomie 21 humaine, en particulier de la déficience intellectuelle [239] [145] [152]. Ce modèle a été mis au point par le Dr M. Davisson en 1990 [149]. Le modèle Ts65Dn fut le premier modèle murin présentant une aneuploïdie viable en postnatal pouvant représenter le phénotype de la trisomie 21 [156] [155]. En effet, il montre des caractéristiques fondamentales de la maladie comme des déficits de la mémoire et de l'apprentissage [240] [152] (déficits dans les tests spécifiques du comportement), des troubles de la morphogénèse craniofaciale et des dysfonctionnements moteurs [241]. Des études électrophysiologiques ont également montrées des déficits de la LTP dans le gyrus denté de l'hippocampe de ces souris [242].

A la suite nous allons décrire les différentes voies de signalisation qui sont perturbées dans la maladie :

#### ➤ **Les troubles de la neurotransmission cholinergique**

La neurotransmission cholinergique est l'une des voies métaboliques de transmission synaptique les plus importantes du cerveau. Des altérations dans les communications impliquant la voie cholinergique sont responsables d'une diminution de l'activité cérébrale en général, ayant pour conséquence des déficits de l'apprentissage et de la mémoire [243].

Nous avons vu précédemment que la trisomie 21 était caractérisée par un certain nombre d'anomalies au niveau des structures cérébrales. Pour expliquer ces altérations, des études

menées sur les modèles murins Ts65Dn ont permis de montrer des troubles de la neurotransmission cholinergique qui pourraient expliquer les désordres de la fonction intellectuelle des individus porteurs de trisomie 21. Ces études ont documenté une dégénérescence de la neurotransmission cholinergique (la basal forebrain cholinergic neurons ou BFCN) chez ces souris, due à une diminution de l'acétylcholine transférase et des marqueurs protéiques p75 qui sont des récepteurs des facteurs de croissance des cellules nerveuses (NGF) [141].

Ce constat a alors justifié l'hypothèse d'administrer des molécules déjà utilisées dans la maladie d'Alzheimer pour l'amélioration des fonctions cognitives, mais cette fois-ci chez les personnes trisomiques 21 qui présentent des symptômes semblables. Différentes stratégies thérapeutiques sur cette voie cholinergique sont proposées :

- Utilisation d'inhibiteurs de l'**acétylcholine estérase** (AChE) :

Une des méthodes possibles pour rehausser le niveau de l'acétylcholine transférase dans le système cholinergique est d'inhiber simplement sa dégradation. Pour cela, il suffirait d'utiliser un inhibiteur de l'activité d'une enzyme particulière, l'acétylcholine estérase (AChE) :

→ **Le donépézil** (ARICEPT®) est un inhibiteur de l'acétylcholine estérase qui est couramment utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Pour cette pathologie, son efficacité justifie son utilisation fréquente malgré les effets secondaires qu'il engendre (diarrhées, insomnies, fatigue et nausées) [142] [246] [247].

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du donépézil à la fois sur des patients trisomiques 21 présentant une démence type maladie d'Alzheimer, mais également sur des patients adultes trisomiques 21 sans démence et aussi sur des enfants trisomiques 21 [248] [249] [250]. Elles ont toutes évalué les performances intellectuelles qu'un tel traitement apportait. Tous les résultats étaient négatifs à l'exception de l'amélioration du langage. Chez les enfants on a même noté une irritabilité exacerbée du au traitement [253].

Une autre étude, menée sur des modèles souris Ts65Dn âgées de 4 mois et traitées pendant 7 semaines, a également échoué dans les tests d'apprentissage [252]. L'âge des animaux était peut être en cause, car les neurones cholinergiques commencent à dégénérer que bien plus tard chez ces souris [253].

Une étude très récente, qui a comparé le donépézil à un placebo, tous deux administrés à des enfants et des adolescents trisomiques 21, a une nouvelle fois échoué dans la démonstration d'amélioration des performances intellectuelles [250].

Cependant, une étude japonaise a reporté des améliorations du fonctionnement intellectuel chez des femmes trisomiques 21 qui avaient des atteintes sévères, soulevant alors la question d'une différence d'efficacité en fonction du sexe du malade [254].

Malgré tout, l'inhibition de l'AchE est encore considérée comme une stratégie thérapeutique valable.

→C'est pour cela qu'un deuxième inhibiteur de l'AchE a été évalué, il s'agit de **la rivastigmine** (EXELON®) [255] [256]. Malheureusement les résultats étaient similaires à ceux reportés pour le donépézile, suggérant que l'utilisation à long terme de la rivastigmine n'améliorait pas les performances intellectuelles des patients.

→Enfin, il existe **la galantamine** (REMINYL®), qui est un inhibiteur compétitif et réversible de l'AchE et aussi un ligand du récepteur nicotinique de l'acétylcholine [257]. Il est utilisé pour le traitement des formes modérées de la maladie d'Alzheimer et dans d'autres atteintes de la mémoire, comme par exemple celles qui ont une origine vasculaire (post AVC par exemple). Bien qu'il n'y ait pas d'essai clinique actuellement sur l'évaluation de ce médicament chez les personnes trisomiques 21, il ne serait pas surprenant que cette molécule soit testée dans un futur proche.

- Utilisation de **l'acétyl-L-carnitine** :

L'acétyl-L-carnitine a été administrée à des patients trisomiques 21 d'une part, et à des patients déficients intellectuels non trisomiques 21 d'autre part. Des améliorations significatives de la mémoire visuelle et de l'attention ont été rapportées pour le premier groupe contrairement au deuxième groupe [258]. Cela montre que l'acétyl-L-carnitine a des effets bénéfiques spécifiquement dans la trisomie 21, car cette molécule semblerait agir sur la voie cholinergique déficiente.

Une étude plus récente, menée en double aveugle, a testé 40 individus trisomiques à qui on a administré de l'acétyl-L-carnitine pendant six mois. Les observations des bénéfices sur l'intelligence n'ont montré aucune amélioration significative par ce traitement [259].

- Utilisation de **la nicotine** :

L'idée d'administrer la nicotine chez les patients trisomiques 21 a été motivée par les similitudes évidentes qui existent entre cette pathologie et la maladie d'Alzheimer notamment au niveau des déficits cholinergiques [257]. L'activité potentielle (ou l'effet) d'une stimulation nicotinique directe (par voie transdermique) sur les performances intellectuelles a donc été testée sur un petit nombre de patients trisomiques 21 dans deux études différentes [260] [261]. Même si les résultats ont montré quelques améliorations (notamment concernant l'attention) chez les patients traités, ils n'ont pas permis de montrer les effets bénéfiques d'une administration de nicotine chez les personnes trisomiques 21.

-La première étude [260] s'est intéressée aux similitudes neuropathologiques et neurochimiques dépendantes de l'âge entre la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer, notamment un déficit cholinergique. Les chercheurs ont donc étudié l'effet d'une stimulation

par un agoniste cholinergique sur 5 adultes trisomiques 21. Une faible amélioration a été observée au regard des tests psychométriques, mais il n'a pas été possible de généraliser du fait du nombre trop faible des sujets testés.

-La deuxième étude [261] a testé l'effet d'une stimulation nicotinique sur 8 patients trisomiques 21 (âgés de 18 à 31 ans) à qui on a appliqué un patch transdermique contenant soit le principe actif (5 mg) soit un placebo. L'observation par différents tests psychométriques a montré une amélioration potentiellement faible pour certains patients testés. Les chercheurs ont quand même suggéré que la stimulation des récepteurs nicotiques centraux pouvait avoir un effet positif sur les fonctions intellectuelles chez ces jeunes patients. Des études complémentaires devraient tout de même être approfondies pour prouver cette hypothèse, en utilisant un plus grand nombre de patients cette fois-ci.

-Remarque : Très récemment, en Février 2013, un essai clinique a été lancé aux Etats-Unis (essai NCT01778946, consultable sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Il visera à déterminer d'une part la sécurité et la tolérance d'un traitement nicotinique transdermique (Transdermal Nicotine Patch) chez des personnes adultes trisomiques 21, et d'autre part il cherchera à déterminer les améliorations des performances intellectuelles de ces personnes suite à ce traitement nicotinique. Cet essai propose également l'hypothèse d'un effet neuroprotecteur de la nicotine pour expliquer les améliorations cognitives espérées par ce traitement nicotinique. Des examens électrophysiologiques, biochimiques, et comportementaux seront réalisés pour évaluer les effets de la stimulation nicotinique. Les 15 personnes choisies pour cet essai sont toutes âgées de plus de 35 ans, deux dosages leur seront administrés : 7 mg ou 14 mg par jour en fonction de leur tolérance. Elles recevront ce traitement pendant 28 jours. Les résultats ne seront publiés qu'en 2014.

Conclusion : Malgré ces résultats peu significatifs, les chercheurs continuent d'explorer les pistes. Ils se sont penchés sur d'autres voies de signalisation qui étaient elles aussi affectées dans la trisomie 21. Parmi elles, il y a la neurotransmission GABAergique.

### ➤ **Les troubles de la neurotransmission GABAergique**

L'acide gamma-aminobutyrique ou GABA, est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères. Il a pour fonction de diminuer l'activité nerveuse des neurones sur lesquels il se fixe, c'est un inhibiteur. Il intervient dans de nombreux processus physiologiques comme la mémorisation, l'anxiété, la dépression, le sommeil, l'épilepsie ou encore la dépendance à certaines drogues. Un dysfonctionnement du système GABAergique va donc être à l'origine de nombreux troubles du système nerveux. Par exemple, une hyperactivité du système GABAergique est associée à la schizophrénie

alors qu'une hypoactivité peut provoquer des crises d'épilepsie, de l'anxiété, des états dépressifs et des troubles du sommeil. Sur le plan physiologique, le GABA aura une action inhibitrice lorsqu'il va se fixer sur ses récepteurs spécifiques. Il existe 3 types de récepteurs GABA : le GABA-A, le GABA-B et le GABA A-P (ou GABA-C) :

-Le récepteur GABA-A régule la majorité des neurotransmissions inhibitrices. Il a une structure pentamérique, c'est-à-dire qu'il est constitué de 5 sous-unités ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$ ) formant un canal chlore [262] et c'est le principal récepteur pour des médicaments comme par exemple les benzodiazépines ou encore les barbituriques [263].

-Une réponse inhibitrice plus lente et plus légère est faite par l'intermédiaire du récepteur GABA-B. Ce dernier est un récepteur présynaptique et postsynaptique couplé à une protéine G. Il existe lui-même sous deux formes,  $\beta 1$  et  $\beta 2$ , qui sont des hétérodimères dans les membranes des cellules nerveuses [264]. Il est activé par des analogues du GABA.

-Remarque : le troisième récepteur, GABA A-P (ou GABA-C) est lui présent dans les cellules rétinienne [265]. Il n'a pas d'implication dans la symptomatologie de la trisomie 21.

→ Il paraît donc envisageable que ces récepteurs soient des cibles potentielles pour le développement de médicaments qui réguleraient les fonctions de ce neurotransmetteur. De nombreuses études ont d'ores et déjà été menées pour tenter de rétablir les dysfonctionnements de la transmission GABAergique observée dans la trisomie 21 :

Les expérimentations ont débuté sur des modèles murins particuliers, les souris Ts65Dn [145], qui rappelons-le, représentent le modèle animal viable le plus proche actuellement de la trisomie 21 humaine sur le plan phénotypique et en particulier concernant les déficits de la mémoire et de l'apprentissage [266] [267] [151]. Les études sur ces modèles Ts65Dn ont révélé que la déficience de l'apprentissage pouvait être le résultat d'une **réduction de la plasticité synaptique** dans le gyrus denté de l'hippocampe [48] [45] et qu'une **inhibition excessive** des cellules granulaires réduisait fortement l'activation synaptique des récepteurs NMDA et qu'elle limitait la LTP [242]. Une hypothèse a alors été posée : une **augmentation de la neurotransmission GABAergique inhibitrice** serait-elle responsable de ces dérèglements [216] [249] [268] ?

Pour expliquer ces perturbations GABAergiques, des scientifiques ont mené des études électrophysiologiques qui ont montré une diminution de l'activation des récepteurs NMDA et une augmentation de l'activité inhibitrice des récepteurs GABA [242]. Puis des études histologiques, morphologiques et biochimiques ont confirmé le déséquilibre entre l'excitation

et l'inhibition. En effet, le nombre des synapses excitatrices est réduit tandis que le nombre des synapses inhibitrices est lui normal au niveau du gyrus denté de l'hippocampe et dans le cortex temporal, provoquant alors des déséquilibres [269] [270]. De plus, l'immunoréactivité de plusieurs protéines associées aux synapses GABAergiques (GABA RAP, Neurotrophine2, VGAT) est augmenté chez les souris Ts65Dn [271]. De même, il a été montré que la surexpression de Olig1 et Olig2, deux gènes tripliqués dans la trisomie 21, pouvait être liée aux défauts de la neurogénèse qui mènent à un déséquilibre entre les neurones excitateurs et inhibiteurs [272]. Par ailleurs, l'effet de l'amplification du dosage génique a pour conséquence une augmentation du niveau de la sous-unité Kir3.2 des canaux potassium, qui jouent un rôle important dans le fonctionnement des récepteurs GABA-B. Il a notamment été montré qu'il y avait une augmentation de la signalisation postsynaptique GABA-B/Kir3.2 suite à une administration d'un agoniste du récepteur GABA-B, le baclofène, montrant l'implication de « l'effet inhibition » de la neurotransmission GABAergique dans la trisomie 21 [270].

→ Tout cela entrainerait des **perturbations au niveau des connexions synaptiques** et donc de l'activité du système nerveux [218] [273]. En effet, une **inhibition trop importante liée au récepteur GABA** a été montrée comme étant très probablement la **cause d'une diminution de la LTP** (car altération de la plasticité synaptique) dans l'hippocampe des souris Ts65Dn (gyrus denté et région C1), ayant pour conséquence une altération de la mémoire [274] [242] [249].

Les mécanismes mettant en jeu ces déficits n'ont pas été clairement élucidés, cependant beaucoup d'anomalies potentielles dans le circuit et la fonction synaptique, comme par exemple les cascades de signalisations intracellulaires, peuvent être évoquées pour expliquer l'atteinte de la LTP [275]. Des chercheurs ont mené une série d'expérimentations pour déterminer quels mécanismes principaux, responsables de la diminution de la LTP, étaient atteints chez les Ts65Dn [242] : ils suggèrent qu'une réduction de la transmission synaptique inhibitrice pourrait permettre de restaurer de la LTP dans le gyrus denté des souris. Les résultats in vitro montrent que la suppression (ou le blocage) de l'inhibition avec un antagoniste du récepteur GABA-A (la picrotoxine) a rétabli et normalisé la transmission synaptique faite par l'intermédiaire du récepteur NMDA et a aussi restauré l'induction de la LTP [242]...

Prenant en compte ce constat, de nombreux chercheurs s'accordent sur le fait qu'il faut donc **rétablir cet équilibre excitation/inhibition**. Ainsi, la recherche se base maintenant sur une stratégie thérapeutique très prometteuse : l'utilisation d'antagonistes des récepteurs GABA pour freiner l'inhibition excessive responsable la diminution de la LTP et, par conséquent, de la déficience intellectuelle. Plusieurs types d'antagonistes des récepteurs GABA vont être testés chez les souris, soit des antagonistes sélectifs (exemple : antagonistes sélectifs du

GABA-A et du GABA-B), soit des agonistes inverses (exemple : agonistes inverse du GABA-A $\alpha$ 5).

- Utilisation d'**antagonistes non compétitifs du récepteur GABA-A** :

Dans un premier temps, des chercheurs ont testé les effets d'un antagoniste non compétitif du récepteur GABA-A, la picrotoxine (PTX), sur l'induction de la LTP [242]. Pour cela des souris Ts65Dn ont été sacrifiées pour pouvoir réaliser des mesures électrophysiologiques au niveau de l'hippocampe. Les résultats ont permis d'affirmer le rôle bénéfique de l'antagoniste sur la suppression de l'inhibition GABAergique (et donc la restauration de l'activation NMDA) et sur le rétablissement de la LTP. Se basant sur cette analyse, d'autres chercheurs ont étudié l'effet de la PTX sur le comportement de souris Ts65Dn, en particulier sur l'apprentissage et la mémoire [249], suivi par des mesures électrophysiologiques. Ils ont trouvé qu'un traitement chronique, à des doses non épileptiques, avait pour conséquence un rétablissement à la fois de la fonction cognitive et aussi de la LTP (ce qui rejoint les conclusions de l'étude précédente). En effet l'administration de la PTX à 1.0 mg/kg, chez des souris Ts65Dn âgées de 3-4 mois, pendant 2 semaines, a eu pour conséquence une normalisation des performances au test de la reconnaissance d'objets nouveaux (la NOR). Par la suite, des résultats similaires ont été obtenus avec une molécule semblable au PTX, la bilobalide, administrée pendant 4 semaines à des doses de 5.0mg/kg. De plus, les effets bénéfiques de ces deux molécules ont duré plus de 2 semaines après l'arrêt du traitement. Ensuite, une autre molécule a été testée, le pentylène tétrazole (ou PTZ, qui est aussi un antagoniste non compétitif du récepteur GABA-A), sur des souris Ts65Dn âgées de 3 mois. Après 17 jours de traitement à des doses de 3.0mg/kg/jour, les souris ont été performantes aux tests de la NOR et du labyrinthe en T (comparativement à des souris contrôles normales) et ces performances ont même perduré plus de 2 mois après l'arrêt du traitement. (Remarque : dans une autre étude, pour un traitement de 7 semaines avec le PTZ, sur des souris Ts65Dn âgées de 4 mois, il a aussi été enregistré des améliorations de la mémoire spatiale dans la piscine de Morris) [254]. Enfin, il est important de noter que l'amélioration des performances cognitives, induite par le traitement avec PTZ, était accompagné d'une restauration de la LTP au niveau des voies synaptiques du gyrus denté de l'hippocampe des souris [249].

→ Pour résumer, ces recherches ont démontré que l'administration chronique d'antagonistes non compétitifs du récepteur GABA-A (à des doses non épileptique) améliorait la déficience intellectuelle des souris Ts65Dn pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement et que les améliorations de l'apprentissage et de la mémoire, induites par le traitement, étaient accompagnées d'une restauration de la LTP dans l'hippocampe.

→ Ces résultats prouvent donc qu'il y a une inhibition excessive au niveau certaines régions du cerveau qui semble être un des mécanismes responsables de la diminution des performances intellectuelles chez les personnes trisomiques 21. L'utilisation chez l'homme de ces molécules serait donc une stratégie thérapeutique intéressante pour le traitement de la déficience intellectuelle. Malheureusement, une difficulté réside quant à la transposition chez l'homme de ces molécules du fait de leur faible index thérapeutique et notamment leurs effets secondaires nombreux quand ils sont utilisés à de fortes doses (par exemple, anxiété et crises épileptiques) [74]. L'utilisation thérapeutique de ces produits en clinique humaine est donc d'autant plus difficile que les patients trisomiques 21 ont souvent un terrain épileptique préexistant [276].

Actuellement, ces antagonistes du récepteur GABA-A n'ont été testés que sur des modèles animaux, cependant, le développement de nouvelles molécules ciblant le récepteur GABA-A $\alpha$ 5 présente de grands espoirs pour l'homme :

- Utilisation d'**agonistes inverses du récepteur GABA-A sous unité  $\alpha$ 5** :

Une alternative aux antagonistes du récepteur GABA-A est aujourd'hui possible. Les premières études ont tout d'abord cherché parmi les ligands de types benzodiazépiniques des récepteurs GABA-A qui pouvaient diminuer la transmission GABAergique sans induire d'activités convulsivantes ou anxiogènes. Ce profil pharmacologique spécifique a pu être obtenu en utilisant des molécules qui sont actives sur la sous unité  $\alpha$ 5 du récepteur GABA-A [277].

Remarque : Des études précédentes avaient montré que l'activation des récepteurs GABA-A $\alpha$ 5, localisés en pré et postsynaptique, engendrait une inhibition et qu'elle régulait l'excitabilité des neurones pyramidaux de l'hippocampe (diminution de la dépolarisation empêchant de générer un potentiel d'action excitateur) [278].

Les molécules qui réduisent la neurotransmission GABAergique par l'intermédiaire de ce récepteur, comme les agonistes inverses sélectif  $\alpha$ 5, ont par la suite montré leur efficacité dans l'amélioration des performances intellectuelles et sur la restauration de la plasticité synaptique, le tout sans induire d'effets secondaires pro-convulsivants ou anxiogènes [279] [280].

A la suite de cet exposé nous détaillerons ces molécules mais avant faisons quelques rappels sur le récepteur GABA-A $\alpha$ 5 : Des études pharmacologiques ont indiqué que la sous unité  $\alpha$ 5 était très abondante dans l'hippocampe et que c'était un récepteur déterminant impliqué l'apprentissage et la mémoire [281] [282] [279]. 25% des récepteurs GABA totaux sont des GABA- $\alpha$ 5, et ces derniers sont particulièrement abondants dans l'hippocampe.

Nous allons à présent décrire trois exemples d'agonistes inverses sélectifs du récepteur GABA- $\alpha$ 5 :

-L'étude de Braudeau et al 2011, a étudié les effets d'un agoniste inverse sélectif du GABA- $\alpha$ 5, **le  $\alpha$ 5IA**, sur des souris Ts65Dn, à des doses de 1.0 à 5.0 mg/kg. Ce produit avait déjà été synthétisé auparavant [283]. Les résultats ont montré, chez les souris ayant reçu une administration du  $\alpha$ 5IA, une amélioration des performances aux tests de la NOR et de la MWM. De plus, le traitement n'a pas induit d'effets secondaires sur l'appareil locomoteur de type crises épileptiques (contrairement au PTZ précédemment). Aucun effet anxiogène significatif n'a également été observé. Ainsi, le  $\alpha$ 5IA possède un profil thérapeutique très intéressant, et bien meilleur que celui des antagonistes non compétitifs du récepteur GABA-A. Remarque : son utilisation chez l'homme avait d'ailleurs été testée avec succès pour supprimer les effets mnésiques provoqués par l'alcool, affirmant sa bonne tolérance et sa sécurité chez l'homme [284]. Par ailleurs, cette étude a confirmé le postulat de Ballard et al 2009 et Dawson 2006, stipulant que les agonistes inverses sélectifs du récepteur GABA-A $\alpha$ 5, incluant donc le  $\alpha$ 5IA, pourraient restaurer la LTP.

→Le  $\alpha$ 5IA est donc un produit très intéressant tant sur son action que sur sa sécurité (non toxique), et des produits similaires ont récemment été développés, faisant l'objet d'essais cliniques chez l'homme.

-Un autre agoniste inverse sélectif du GABA-A $\alpha$ 5, est à l'étude avec deux essais cliniques lancés en 2013 (essais NCT01667367 et NCT01436955 consultables sur le site [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov), soutenus par le laboratoire Hoffmann-LaRoche). Il s'agit d'une molécule particulière : le **RG1662**. Le premier (NCT01667367) teste la connectivité fonctionnelle dans le cerveau chez des personnes trisomiques 21 d'une part, et chez des sujets volontaires normaux d'autre part (des examens PET-scan et IRMf seront réalisés). Le second essai (NCT 01436955) teste la sécurité et la tolérance de ce produit. Les résultats sont en attente.

-Une autre étude a testé l'administration chronique d'un agoniste inverse sélectif du récepteur GABA-A $\alpha$ 5 particulier : il s'agit d'un modulateur allostérique négatif (NAM) que les chercheurs ont dans un premier temps nommé **le R04938581** (l'étude a été menée par l'équipe de Rueda et al, en 2013, en partenariat avec le laboratoire Hoffmann-LaRoche qui a développé ce produit aux Etats-Unis). Des souris Ts65Dn âgées de 3 à 4 mois ont reçu un traitement chronique par le R04938581 à des doses de 20.0mg/kg. Les chercheurs ont ensuite évalué les performances cognitives de ces souris en utilisant le test de la piscine de Morris : des améliorations dans l'apprentissage et de la mémoire ont été notées. Les chercheurs ont aussi montré que le traitement pouvait restaurer les déficits fonctionnels (plasticité synaptique et trouble de la LTP) et neuroanatomiques (neurogénèse adulte) chez

ces souris, déficits qui nous rappellent-le, sont probablement à l'origine de la déficience intellectuelle. De plus, il n'a pas été observé d'anxiété ou de crises de convulsions. Les chercheurs ont donc conclu que ce traitement était une stratégie thérapeutique très encourageante. L'étude de ce produit se poursuit actuellement.

Remarque : d'autres études ont indiqué que cette molécule a permis de normaliser les concentrations d'un grand nombre de marqueurs synaptiques GABAergiques (GAD65/GAD67/VGAT) dans l'hippocampe [271] [285].

Récemment, l'étude de Martinez-Cuè et al, 2013 [286] confirme que le R04938581 joue un rôle majeur dans la modulation de la plasticité synaptique à long terme et suggère que la suppression de l'inhibition peut être un mécanisme fondamental pour améliorer les déficits cognitifs dépendants de l'hippocampe.

→ Tous ces résultats montrent que le récepteur GABA-A $\alpha$ 5 peut être une cible thérapeutique appropriée (en utilisant un agoniste inverse sélectif du récepteur GABA-A $\alpha$ 5) pour **améliorer la déficience intellectuelle** des personnes porteuses de trisomie 21, et cela **sans induire d'effets indésirables** associés à l'activité du récepteur GABA-A.

- Utilisation d'**antagonistes du récepteur GABA-B** :

Nous avons déjà évoquées plusieurs fois que les déficiences intellectuelles observées dans la trisomie 21 étaient certainement le résultat d'une altération de la plasticité synaptique et notamment d'une perturbation de la signalisation GABAergique (augmentation de l'inhibition) [242] [274] [249] [271] [287] [268]. Nous avons précisé qu'il existe plusieurs types de récepteurs du GABA, et parmi eux, il y a les récepteurs GABA-B. De plus, il a été montré que la signalisation postsynaptique, à travers ces récepteurs GABA-B, est significativement augmentée dans le gyrus denté de l'hippocampe des souris Ts65Dn [270]. Mais actuellement le rôle de ce récepteur sur la cognition chez les personnes trisomiques 21, n'a pas encore été précisément étudié.

En 2012, une équipe américaine a étudié les effets de l'administration d'un antagoniste sélectif de haute affinité pour les récepteurs GABA-B sur le comportement cognitif et sur la plasticité synaptique chez des souris Ts65Dn [287]. Dans cette étude, des souris âgées de 3-4 mois ont reçu des doses de 0.5mg/kg par jour d'un produit, **le CGP55845**, pendant 3 semaines (un placebo a également été administré chez d'autres souris). Au cours de l'expérimentation, plusieurs tests comportementaux ont été effectués, parmi eux la reconnaissance d'un nouvel objet (ou NOR), le labyrinthe en Y (ou Y-maze) et le contexte de peur conditionné (ou CFC). Des analyses électrophysiologiques ont été faites ainsi que des mesures biochimiques de marqueurs chimiques rendant compte de la plasticité synaptique. Les souris ayant reçu le CGP55845 ont été plus performantes dans les tests impliquant la mémoire à court terme et à long terme (NOR et CFC), mais pas d'amélioration pour la

mémoire de travail (T-maze) ni pour l'activité motrice et exploratrice (par l'exploration d'un lieu). La mémoire à court terme et à long terme sont dépendantes de l'hippocampe, ce qui montre que le traitement a eu des effets bénéfiques sur la signalisation GABAergique dans le gyrus denté des souris. Les conclusions de l'étude ont montré que le blocage du récepteur GABA-B a réduit l'inhibition excessive GABAergique et a amélioré la plasticité synaptique. En accord avec ces propos, le LTP a pu être restaurée. Les antagonistes des récepteurs GABA-B sont donc d'autres stratégies thérapeutiques très prometteuses.

Un peu plus tôt, une étude a montré qu'un facteur spécifique était augmenté au niveau de certaines synapses postsynaptiques dans l'hippocampe des souris Ts65Dn. Il s'agit de la sous-unité Kir3.2 des canaux  $K^+$ , qui sont des effecteurs pour les récepteurs GABA-B postsynaptiques [270]. Ces niveaux élevés de Kir3.2 (augmentation de 50% dans l'hippocampe des Ts65Dn) sont le résultat de l'effet du dosage génique caractérisé dans la trisomie 21 (du à la triplication du gène *Kcnj6* du chromosome 21). Ce changement a pour conséquence une forte augmentation de la signalisation postsynaptique GABA-B/Kir3.2. Notons que les récepteurs GABA-B et la sous-unité Kir3.2 sont localisés autour des synapses glutamatergiques, et que leur présence peut influencer (freiner, ralentir) la neurotransmission excitatrice faite par l'activation des récepteurs NMDA (et cette neurotransmission NMDA joue un rôle capital dans l'induction de la LTP). De plus, une étude récente a montré chez des souris possédant le gène *Kcnj6* tripliqué, des déficits de l'apprentissage et de la mémoire dépendants de l'hippocampe, qui étaient certainement dus à une altération de la plasticité synaptique [289].

→Ce dernier exemple permet de proposer avec force de cibler le récepteur GABA-B et d'utiliser des antagonistes sélectifs de ce récepteur pour un traitement pharmacologique de la déficience intellectuelle. Le CGP55845 peut correspondre à ce profil thérapeutique. Toutes ces nouvelles données doivent à présent stimuler la recherche thérapeutique pour tester ces nouvelles molécules chez l'homme.

### ➤ **Les troubles de la neurotransmission NMDA (glutamatergique)**

Dans la trisomie 21, différentes voies de signalisation sont perturbées. Nous les avons énoncés précédemment, des anomalies de la voie cholinergique sont proposées et des troubles de la signalisation impliquant le récepteur GABA sont fortement suspectées. Une autre hypothèse sur les voies de signalisation a été émise : celle impliquant un neurotransmetteur excitateur, **le N-méthyl-D-aspartate** (ou **NMDA**).

Remarque : Les récepteurs NMDA sont des récepteurs canaux  $Ca^{2+}$  activés dans les conditions physiologiques par deux acides aminés, le glutamate et la glycine. Ce sont les

seuls récepteurs au glutamate à être spécifiquement activés par l'agoniste pharmacologique N-méthyl-D-aspartate. Les récepteurs NMDA sont principalement postsynaptiques et sont responsables de la **phase lente des potentiels postsynaptiques excitateurs**. Ils s'ouvrent continuellement pour permettre l'entrée du calcium et entraîner l'excitation. Leur activité est régulée par une protéine spéciale, la calcineurine phosphatase (ou CaN). Cette dernière module l'activité des récepteurs NMDA en diminuant l'ouverture des canaux calcium [290]. Elle agit donc sur le récepteur NMDA pour fermer le canal et donc freiner l'excitation (et ainsi réguler l'influx nerveux).

Concernant la trisomie 21, les premières études menées ont supposé que la présence d'un troisième chromosome devait altérer le fonctionnement des récepteurs NMDA. En effet, il a été montré qu'au moins 9 gènes du chromosome 21 humain (App, Tiam1, Bach1, Sod1, Synj1, Itsn1, Rcan1, Dyrk1A et Pcp4) pouvaient affecter directement l'activité du récepteur NMDA et/ou indirectement par l'intermédiaire de la CaN [291].

Dans le cerveau de souris Ts65Dn, on pense qu'il y a une surexpression de gènes de la région DSCR-1 qui sont des inhibiteurs de la CaN [292]. Cela aurait pour conséquence une augmentation de l'ouverture des canaux calcium et donc une **potentialisation de l'excitation glutamatergique** [290]. En effet, ces souris Ts65Dn montrent cette hyperactivité exagérée qui résulterait de l'altération de l'activité du récepteur NMDA [291].

Remarque : D'autres chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une augmentation des taux de radicaux libres oxygénés dans le cerveau des malades, pouvaient également interférer avec l'activité de la CaN [293].

→Toujours est il que le constat actuel est basé sur l'hypothèse qu'une augmentation excessive de l'excitation des cellules nerveuses, induite par le glutamate, dans l'hippocampe des souris Ts65Dn, doit avoir des effets néfastes sur la plasticité synaptique et sur la survie des neurones [294]. Les chercheurs s'orientent donc sur des stratégies pharmacologiques pouvant mimer les actions de la CaN, c'est-à-dire **bloquer l'ouverture des canaux calcium** et ainsi **réduire l'excitation** engendrée par la fixation du glutamate sur son récepteur postsynaptique [294]. L'apprentissage et de la mémoire pourraient alors être améliorés.

- Utilisation d'un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA : **la mémantine**

-Une équipe américaine (Costa et al) a proposé d'utiliser un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA, la mémantine, qui agit comme un bloqueur des canaux  $Ca^{2+}$  ouverts du récepteur NMDA et qui est couramment utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer [295]. En effet, la mémantine peut mimer les actions de la protéine CaN, restaurant ainsi les fonctions normales du récepteur NMDA, et donc, a fortiori, améliorer l'apprentissage et la

mémoire. Des expérimentations sur des souris Ts65Dn ont donc été faites, en procédant à des injections intra-péritonéales ou une prise orale de mémantine, puis en testant les performances des animaux avec le test du contexte de peur conditionné (ou CFC) [294] [238]. Les résultats ont montré de nettes améliorations de la mémoire et de l'apprentissage chez ces souris. De plus, il a été récemment montré que les altérations de la plasticité synaptique et de la LTP, dans l'hippocampe des souris Ts65Dn, pouvaient également être restaurées par un traitement pharmacologique à base de mémantine [298]. Mais qu'en est-il chez l'homme ?

Chez l'homme, la faible affinité de la mémantine pour le récepteur NMDA ne devrait pas empêcher les effets d'une possible amélioration de l'apprentissage et de la mémoire étant donné que cette molécule montre déjà des effets bénéfiques chez les personnes atteints de la maladie d'Alzheimer [297] [298] [299]. On a donc voulu savoir si ce même traitement pouvait être efficace chez les personnes trisomiques 21 :

-Une étude américaine a testé les effets sur la cognition de l'administration de la mémantine sur 40 individus âgés de 18 à 32 ans pendant 16 semaines (traitement mémantine vs placebo), (essai NCT01112683 consultable sur le site [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). Elle a utilisé des mesures neuropsychologiques pour l'évaluation des performances intellectuelles dépendantes de l'hippocampe. Les résultats rendus étaient plutôt contrastés : pour certains tests il y avait des améliorations tandis que d'autres ne montraient pas de différences significatives entre le groupe mémantine et le groupe placebo. Quelques effets secondaires ont été notés mais de manière sporadique donc sans préoccupations particulières.

-Récemment, un essai clinique mené en Grande-Bretagne a testé l'administration de la mémantine chez des adultes trisomiques 21 de plus de 40 ans présentant ou non une démence : il s'agit du projet MEADOWS [300]. Les patients ont reçu soit de la mémantine (88 patients), soit un placebo (85 patients), pendant une durée de 52 semaines. On a ensuite mesuré les effets de la mémantine sur la mémoire et les capacités intellectuelles dans chacun des deux groupes. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes (les personnes trisomiques 21 de plus de 40 ans n'ont pas eu de réponse positive au traitement par la mémantine). Cet essai a permis de montrer que le traitement par la mémantine, qui est efficace dans la maladie d'Alzheimer, n'avait pas nécessairement d'efficacité chez les patients trisomiques 21 âgés. Toutefois la tolérance au traitement était bonne.

- Utilisation du **piracétam** :

Rappelons que le piracétam est un agent nootropique pouvant stimuler la fonction cognitive [145] et il a été proposé pour améliorer la neurogénèse dans l'hippocampe des souris Ts65Dn, mais aucun résultat positif n'a été relevé (voir chapitre précédent sur la

neurogénèse). Mais le piracétam est aussi un cycle dérivé du GABA, et même si son mécanisme d'action précis n'est pas bien connu, il a tout de même été proposé pour améliorer la neurotransmission glutamatergique. Ainsi, des études ont par la suite permis de montrer des effets plutôt positifs du piracétam sur l'apprentissage et la mémoire (études menées sur des souris et sur des patients âgés et/ou atteints de maladies neurologiques) [301]. Toutefois, le traitement des souris Ts65Dn avec le piracétam pendant une durée d'un mois, a donné des résultats négatifs dans les tests de la piscine de Morris [302].

→ Des recherches supplémentaires sur ce produit doivent être poursuivies pour évaluer son efficacité.

Remarque : des programmes de recherche dans ce sens sont en préparation ou en cours d'essais cliniques soutenus par la fondation Jérôme Lejeune (France) et les laboratoires Hoffmann La Roche (Etats-Unis).

### ➤ Les plaques amyloïdes perturbent la plasticité synaptique

Beaucoup de ressemblances entre la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21 ont été mises en évidence. Elles concernent les troubles cognitifs : troubles de la mémoire et de l'apprentissage, perturbation de la locomotion, troubles du langage. Au niveau du cerveau on a également observé des caractéristiques communes : dépôts de plaques amyloïdes sur les réseaux nerveux (atteinte de la transmission synaptique), formation de neurofilaments anormaux (dégénérescence neurofibrillaire), troubles de la neurogénèse (atrophie corticale). Toutes ces anomalies sont les conséquences de la surproduction de certaines protéines (exemple : DYRK1A,  $\beta$ -APP, Tau hyperphosphorylée) elle-même liée à la surexpression de certains gènes du chromosome 21 (exemple : App, Dyrk1A). Il est important de rappeler que la quasi-totalité des patients trisomiques 21 possèdent ces anomalies neuropathologiques, en revanche, seulement une partie d'entre eux vont développer des atteintes cliniques de type Alzheimer : cette observation montre que le lien entre ces deux pathologies n'est pas si évident et que le gène APP, présent sur le chromosome 21, et longtemps jugé comme seul responsable, doit maintenant être associé à une combinaison d'autres mécanismes entraînant tous ces troubles.

Ainsi on ne peut pas dire qu'il y aurait un gène spécifique impliqué, à lui seul, dans ces phénotypes mais plutôt une **association de gènes** qui, par leurs **interactions** et leur **synthèses protéiques** respectives, vont perturber les mécanismes du fonctionnement du cerveau chez les malades.

Concernant les troubles de la plasticité synaptique, une protéine est particulièrement soupçonnée, la protéine  $\beta$ -APP. La surproduction de cette dernière va entraîner la formation

excessive de deux dimères, A $\beta$ 41 et A $\beta$ 42 (la  $\beta$ -APP est clivée par deux protéases,  $\beta$ -sécrétase et  $\gamma$ -sécrétase), qui vont s'accumuler sous forme de plaques amyloïdes au niveau des circuits nerveux. Cela va affecter la plasticité synaptique et en particulier les synapses excitatrices en bloquant la LTP et en potentialisant la LPD [83]. Les stratégies thérapeutiques vont donc viser en grande partie cette protéine :

→ Une des stratégies serait d'agir au niveau des protéases responsables du clivage de la  $\beta$ -APP en dimères A $\beta$ . Il a été montré qu'il y a une  $\alpha$ -sécrétase qui clive la  $\beta$ -APP à l'intérieur des domaines A $\beta$  empêchant ainsi leur formation. De plus, cette  $\alpha$ -sécrétase peut empêcher la formation des A $\beta$  en générant un inhibiteur de la  $\gamma$ -sécrétase. Enfin, il a été montré que l'activité de cette enzyme était potentialisée par la protéine ADAM10.

Une augmentation de l'activité de l' $\alpha$ -sécrétase (par ADAM10) serait alors une bonne approche thérapeutique pour prévenir la formation des plaques amyloïdes ?

Pour y répondre, une étude menée sur des souris transgéniques (modèle Alzheimer) a révélé que ADAM10 permettait de prévenir de la formation des plaques et qu'elle améliorait les déficits cognitifs de ces animaux. Il a été montré que la surexpression de la protéine ADAM10 augmentait la formation des synapses dans le cortex. Ces résultats suggèrent qu'une surproduction de ADAM10 dans le cerveau des malades aurait des effets bénéfiques [303].

Une molécule est capable d'agir sur la protéine ADAM10 (par maturation), il s'agit de l'**EGCG**. Cette molécule extraite du thé vert (voir plus loin dans l'exposé) va agir par l'intermédiaire d'autres mécanismes complexes impliquant un récepteur estrogène que nous ne détaillerons pas ici [304]. Par conséquent, cette molécule EGCG pourrait être une piste réelle de traitement à la fois chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et aussi chez les patients trisomiques 21.

→ Une autre approche est proposée : l'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant les dimères A $\beta$  [305]. L'étude a montré qu'un anticorps monoclonal, **le NAB61**, a reconnu spécifiquement un épitope conformationnel présent au niveau des les dimères A $\beta$ . Il a pu s'y fixer au niveau des plaques amyloïdes matures et les inactiver par immunisation. Les essais ont été menés sur des souris transgéniques âgées (modèles Alzheimer) traitées par le NAB61, l'injection intrapéritonéale de l'anticorps a induit des améliorations significatives de l'apprentissage spatial et de la mémoire par rapport à des souris contrôles. Ces données suggèrent que l'immunothérapie peut être une nouvelle piste pour le traitement du déclin cognitif de type Alzheimer.

→ La nouvelle stratégie utilise la technique d'interférence ARN (ARNi). Nous détaillerons plus précisément cette technique dans le dernier chapitre de ce manuscrit, notons simplement

que des chercheurs ont évalué l'administration d'un inhibiteur d'ARNm (ou **ARN interférent**), provoquant la destruction d'une partie de cet ARNm codant pour la protéine DYRK1A [306]. Les résultats ont montré d'une part qu'il y avait une normalisation des niveaux de la protéine DYRK1A et d'autre part, les tests comportementaux sur les souris testées, ont montré une significative correction des anomalies de la coordination motrice. Cette technique semble donc être une bonne stratégie pour inhiber la surexpression de la protéine DYRK1A qui est néfaste pour la plasticité synaptique (également impliquée dans la neurodégénérescence).

→Une piste est à l'étude : utilisation d'un agent nootropique, **le EDN OL1**. Il s'agit d'un inhibiteur de formation de plaques amyloïdes. Etude en cours (aucun résultat communiqué) [83].

→Pour finir, en 2012, QR Pharma (laboratoire américain spécialisé dans la maladie d'Alzheimer) a développé un produit, **le Posiphen®** (ou tartrate de phensérine), qui inhibe l'expression d'App [307]. Pour cela, un essai préclinique mené sur des volontaires sains a permis d'évaluer la tolérance et les effets de la prise orale de ce médicament. Les résultats indiquent que la tolérance au traitement est bonne et surtout que les niveaux de  $\beta$ -APP, de A $\beta$ 42 et d'autres marqueurs inflammatoires, étaient abaissés. Ils suggèrent de poursuivre les essais cliniques et d'évaluer ensuite le traitement dans la trisomie 21.

### **Conclusion :**

De nombreuses voies métaboliques sont perturbées dans la trisomie 21. Ces dysfonctionnements sont très probablement à la base du déficit intellectuel qui engendre des troubles du langage, de l'apprentissage et de la mémoire. Il est donc possible de cibler ces voies afin de rétablir un équilibre physiologique pour restaurer les fonctionnalités. Il faudra continuer de tester de nouvelles stratégies et surtout approfondir celles qui semblent d'ores et déjà être efficaces pour le traitement de la déficience intellectuelle.

A présent, nous allons aborder une autre approche pour la stratégie thérapeutique : cibler les gènes surexprimés dans la trisomie 21 et agir sur le dosage génique.

### 3.3.3. Agir sur le génotype

#### Introduction :

Il a été montré que l'augmentation de l'expression de certains gènes était responsable des phénotypes de la trisomie 21, et en particulier, pour certains d'entre eux, de la déficience intellectuelle [7]. En effet, cette augmentation du dosage génique engendre des perturbations au niveau cellulaire et métabolique dans le système nerveux des malades.

→Un objectif est donc d'agir au niveau de certains gènes qui sont surexprimés dans la trisomie 21 :

Pour cela, les chercheurs ont tout d'abord dû identifier les gènes du chromosome 21 « sujets » ou « candidats », qui auraient un rôle majeur dans les contributions des perturbations observées. Ces gènes sont caractérisés par la technique du séquençage du génome.

Dans un deuxième temps, il a fallu repérer les produits de ces gènes (des enzymes par exemple) qui induisent directement les dysfonctionnements. En effet un gène surexprimé va être transcrit (via un ARNm) en une protéine spécifique qui elle-même aura une activité précise dans l'organisme. Ainsi, la surproduction de ces protéines est la clé majeure de la maladie et c'est donc sur ce processus qu'il faudrait interagir.

→Plusieurs possibilités s'offrent aux chercheurs :

La première, la plus évidente peut-être aux yeux de tous, serait de supprimer le chromosome 21 surnuméraire dans chacune des cellules de l'organisme, ce qui empêcherait l'effet du dosage génique et donc, par conséquent, la surproduction protéique néfaste. Si ce processus est à l'heure actuelle impossible à réaliser, certaines recherches sur les cellules iPS [308] ou sur l'inhibition du chromosome X [309] pourraient, dans un lointain avenir, modifier les stratégies thérapeutiques imaginées à ce jour. Par contre d'autres possibilités, bien plus réalisables que la précédente, sont maintenant disponibles :

-Il s'agit en premier lieu d'agir non pas directement sur le gène mais plutôt sur la protéine dont l'activité est amplifiée (agir sur l'activité de protéines cibles). Ainsi, grâce au screening biochimique, on peut créer des molécules spécifiques qui inhibent l'activité de ces protéines. Beaucoup d'avancées ont été faites dans ce domaine, des résultats très prometteurs sont mêmes rendus. Nous détaillerons précisément ces trouvailles à la suite de cet exposé.

-Dans une autre perspective, il a été pensé de normaliser le niveau d'expression de certains gènes par l'utilisation de microARN interférents. En effet, la technique d'interférence d'ARN (ARNi), permet d'inhiber spécifiquement l'expression d'un gène donné en agissant directement sur lui (et donc limiter la quantité de molécules produites par ce gène).

A la suite de cet exposé nous reviendrons sur chacune de ces stratégies innovantes et très prometteuses pour la recherche d'un traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

### 3.3.3.1. Les gènes du chromosome 21

Le schéma ci-dessous représente le chromosome 21 et ses principaux gènes impliqués dans la déficience intellectuelle. Il indique aussi les principaux modèles murins de trisomies partielles créés au niveau des 3 régions de syntenie (MMU10, MMU16 et MMU17) :

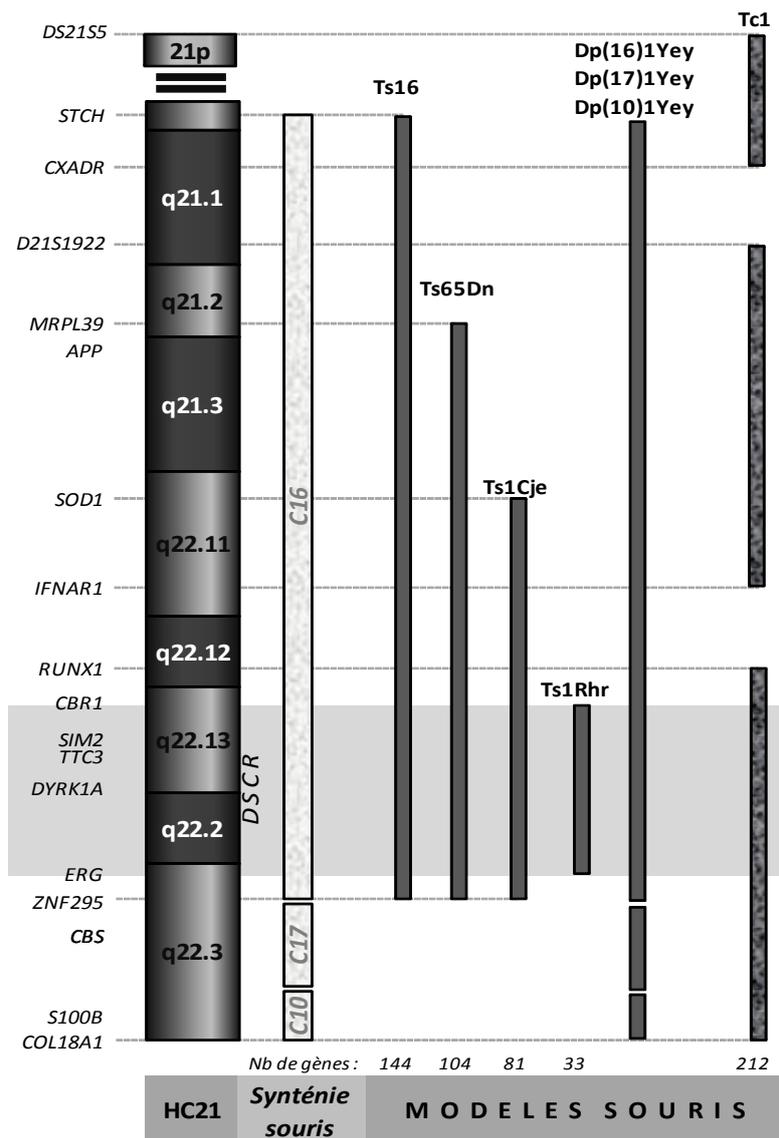


Figure 21 : Les gènes du chromosome 21 et les modèles murins  
Sources (Henri Bléhaut, 2007)

### **3.3.3.2. Agir sur l'effet du dosage génique (réduire l'activité des protéines)**

#### **➤ Rappel sur l'obtention d'un inhibiteur de protéine**

Dans la trisomie 21, la présence de trois chromosomes 21 au lieu de deux a pour conséquence une augmentation de 50% de la synthèse des protéines codées par certains gènes de ce chromosome. Cette corrélation entre le nombre de copies d'un gène et la quantité de son produit est l'effet de dosage génique [11] [12] [164]. Les protéines qui sont codées par ces gènes ont différentes fonctions dans l'organisme. Elles peuvent avoir une activité enzymatique ou bien être des protéines de structure ou de régulation par exemple. Moduler leur activité est possible en agissant précisément sur elles et en les inhibant. Ainsi, on peut créer des molécules qui peuvent agir sur ces protéines, il s'agit d'inhibiteurs compétitifs ou de modulateurs allostériques.

Il est plus intéressant de cibler les gènes qui codent pour des protéines enzymatiques car leur modulation est plus accessible. Quatre enzymes sont particulièrement candidates : DYRK1A, CBS, APP et SOD-1.

Une fois qu'une protéine candidate sera repérée, elle sera étudiée. Une première étape d'extraction puis de purification va permettre d'isoler la protéine. Ensuite, l'étude des caractéristiques physico-chimiques vont permettre de réaliser une modulation biochimique c'est-à-dire une mesure détaillée de l'activité de cette protéine (sites d'action, types de liaisons avec son substrat, températures optimales d'action, durées de réaction, etc.). Pour ce faire, il existe des techniques connues et standardisées (colorimétrie, absorbance par spectrophotométrie, fluorescence, tests ELISA, etc.). Une fois que les connaissances sur la protéine sont suffisantes, le développement d'un produit inhibiteur pourra être entrepris. On utilisera le screening biochimique pour déterminer une ou des molécules inhibant les effets de notre protéine cible. Le principe ne sera pas de trouver (c'est-à-dire de synthétiser) de nouvelles molécules mais de mettre au point un modèle biochimique de maladie puis de tester sur lui les centaines ou les milliers de molécules en réserve dans les collections des laboratoires pharmaceutiques (structures comparables, caractéristiques physico-chimiques très proches...). Remarque : on parle de « hit » pour qualifier une molécule potentielle pouvant inhiber la cible. Au début de l'étude le nombre de hits est donc très important. Différentes techniques vont par la suite sélectionner des hits de plus en plus actifs (en faisant varier la concentration en produit dans le milieu réactionnel, c'est-à-dire en protéine, pour déterminer la spécificité/sélectivité des hits), et des hits non toxiques. Au terme des expérimentations on obtiendra une famille de molécules actives sur la cible, qui pourra alors être testée *in vitro* puis *in vivo* sur des modèles cellulaires, animaux (souris transgéniques) et humains.

### ➤ Le gène Dyrk1A et les inhibiteurs de la protéine DYRK1A

Les bases génétiques connues à ce jour permettent d'expliquer un certain nombre de perturbations observées dans le syndrome de Down. En effet, les anomalies morphologiques et le phénotype cognitif déficient des personnes trisomiques 21 ont été principalement associés à la surexpression d'une région spécifique du chromosome 21, la DSCR-1 [129] [310]. Rappelons que cette région contient probablement une petite dizaine de gènes qui seraient impliqués dans la déficience intellectuelle de la maladie [133]. Le gène Dyrk1A (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A) est un des gènes de cette région qui est le plus impliqué dans la morphogénèse du cerveau et la plasticité synaptique [311].

Dans le cerveau des personnes trisomiques 21, le gène Dyrk1A est surexprimé avec un rapport d'environ 1.5 fois plus élevé que dans le cerveau des personnes normales (du à la triplication du chromosome 21) [312]. Sa surexpression a été plusieurs fois associée à diverses perturbations moléculaires (pFKHR, cycline B1, pCreb, BDNF) et à un grand nombre de déficits cognitifs chez les souris qui surexpriment le gène [313]. Le gène Dyrk1A code pour une protéine kinase sérine/thréonine, **DYRK1A**, qui appartient à une famille de protéines connues : les DYRK (Dual Specificity Tyrosine Y Kinase) [314]. C'est une protéine enzymatique cytoplasmique qui a une fonction de phosphorylation. Elle phosphoryle les résidus sérines et thréonines et elle est même capable de s'auto-phosphoryler en agissant sur les résidus tyrosines du gène Dyrk1A (elle peut donc se réguler elle-même). Elle est impliquée dans diverses fonctions qui règlent par exemple le développement, la croissance et les mécanismes d'apoptose cellulaire [315].

En complément de ces informations, des études ont montré que chez l'homme la protéine DYRK1A semblait jouer un rôle dans la **neurogénèse** et la différenciation des cellules nerveuses [316]. Elle aurait aussi une implication dans une **neurodégénérescence** précoce et dans la survenue précoce d'une démence de type Alzheimer [287] [317] [318]. Par ailleurs, la protéine DYRK1A jouerait un rôle important dans le **métabolisme de la méthionine** et l'homocystéine [319]. De plus, elle serait impliquée dans la **synaptogénèse** et la **plasticité synaptique** au niveau des connexions nerveuses du cerveau. Enfin, elle aurait une implication au niveau des **neurones moteurs cholinergiques** et dans la jonction neuromusculaire [320] [321].

→ Problématique : Pour toutes ces implications citées précédemment, on pourrait penser que DYRK1A, peut-être, contribuerait au déficit de l'intelligence chez les personnes trisomiques 21 ?

A la suite, nous allons parler de 4 situations où DYRK1A peut intervenir et où elle pourrait jouer un rôle éventuel dans la déficience intellectuelle :

- *Corrélation entre protéine la DYRK1A et la neurogénèse :*

Chez la souris, des études récentes indiquent que la protéine DYRK1A semble jouer un rôle au cours du développement du cerveau en régulant la neurogénèse et la différenciation des cellules nerveuses [316]. En effet, l'expression du précurseur de DYRK1A, à un âge embryonnaire précoce, suggère qu'il doit participer à la différenciation des cellules neuroépithéliales et à la prolifération des cellules nerveuses [322]. De plus, la protéine DYRK1A régulerait aussi le développement de l'arbre dendritique dans le cerveau [316] [92].

Par conséquent, elle pourrait jouer un rôle important dans les défauts de l'apprentissage et de la mémoire qui sont observés chez des souris transgéniques, les TgDyrk1A [311] [323]. En effet, une étude a montré que la normalisation de l'expression de DYRK1A a eu des effets bénéfiques sur les phénotypes morphologiques et comportementaux chez ces souris TgDyrk1A [306].

On pourrait alors penser qu'elle puisse également causer des atteintes cognitives chez les personnes trisomiques 21 ?

Cependant, pour confirmer son rôle dans la trisomie 21 chez l'homme, il faut apporter la preuve de l'augmentation des niveaux de DYRK1A dans le cerveau. Cette preuve fut pendant longtemps manquante car les études précédentes sur des sujets humains n'avaient pu être faites que sur les niveaux de ARN [324] ou étaient limitées à des tissus fœtaux et adultes de personnes contrôles et de personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer [325].

Plus tard, dans une étude publiée en 2007 [312], des chercheurs ont pu examiner les niveaux de DYRK1A dans le cerveau d'une large cohorte de personnes trisomiques 21, de différents âges, 1-3 ans, 10-30 ans et plus de 40 ans (grâce à l'utilisation de banques de cellules de cerveaux humains, NICHD Brain Bank et IBR Bank Brain). Ils ont aussi examiné des souris Ts65Dn et des souris normales. Les résultats ont démontré pour la première fois qu'il y avait une surexpression de la protéine DYRK1A dans le cerveau des personnes trisomiques 21 (qui est dépendante de l'effet du dosage génique) ce qui a permis d'appuyer l'hypothèse qu'une modification des niveaux de DYRK1A (dans le sens d'une augmentation) puisse être à la base de la déficience intellectuelle des patients trisomiques 21.

Résultats de cette étude :

→La quantification des niveaux de la protéine DYRK1A dans le cerveau des souris Ts65Dn par la méthode Western Blot montre une nette augmentation par rapport aux souris normales contrôles (voir figure ci-dessous) :

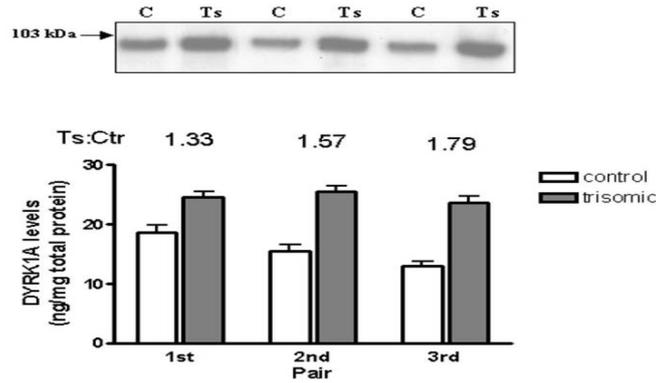


Figure 22 : Quantification des niveaux de DYRK1A dans le cerveau des souris Ts65Dn

Sources (d'après Dowjat et al, Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome, Neuroscience letters, 2007)

→La quantification des niveaux de la protéine DYRK1A dans le cerveau des sujets trisomiques 21 par la méthode Western Blot montre une nette augmentation par rapport aux individus normaux contrôles (voir figure ci-dessous) :

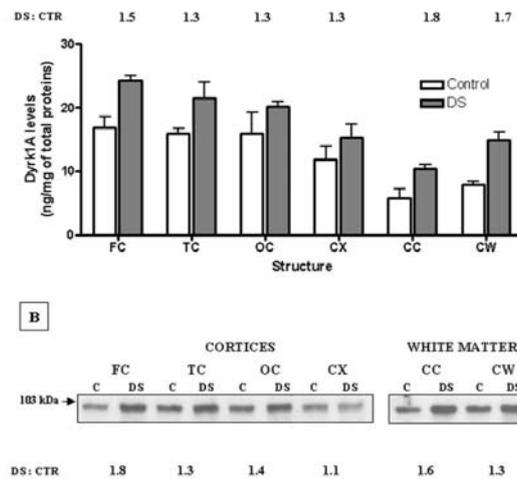


Figure 23 : Quantification des niveaux de DYRK1A dans le cerveau de sujets trisomiques 21

Sources (d'après Dowjat et al, Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome, Neuroscience letters, 2007)

En haut : 4 échantillons de cortex frontal (FC), de cortex temporal (TC), de cortex occipital (OC), et de cervelet (CX) et 2 échantillons de substance blanche provenant du corps calleux (CC) et du cervelet (CW). Résultats exprimés en ng/mg de protéine totale dans le lysat de cerveau de chacun des groupes. Dans les 6 structures, la différence entre le groupe contrôle et les souris trisomiques était statistiquement significative ( $P < 0.05$ ).

En bas : représentation du Western blot réalisé sur des tissus broyés provenant des structures précédentes.

→ Les niveaux de la protéine DYRK1A dans le cortex frontal de personnes trisomiques 21 et de personnes normales à différents âges montrent une différence significative des niveaux de la protéine DYRK1A dans le cerveau en fonction de l'âge des individus. (Remarque : Les échantillons de cerveau des groupes 1-3 ans et 10-30 ans provenaient de la NICHD Brain Bank, alors que pour le groupe ≥40 ans ils provenaient de la IBR Brain Bank) (voir figure ci-dessous) :

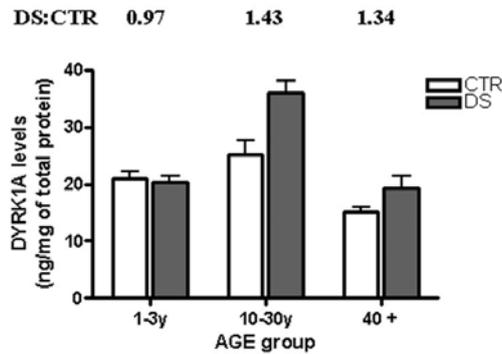


Figure 24 : Quantification de DYRK1A dans le cerveau de personnes trisomiques 21 en fonction de l'âge  
Sources (d'après Dowjat et al, Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome, Neuroscience letters, 2007)

Ces mesures nous indiquent aussi que chez les tous petits (1-3 ans), il n'y a pas de changement d'expression de DYRK1A, mais que c'est à partir de 10 ans et à l'âge adulte que l'expression de la kinase est significativement augmentée par rapport à la normale. Cela montrerait que le dysfonctionnement causé par DYRK1A dans le cerveau des personnes trisomiques 21 ne débiterait que tardivement pendant l'enfance, peut-être à partir de 10 ans. Un traitement inhibant les effets de la surexpression de DYRK1A serait donc intéressant à initier vers l'âge de 10 ans.

Une autre étude très récente a dosé l'activité de la protéine DYRK1A dans différents milieux organiques (plasma et cerveau) et chez différents modèles murins (souris normales, souris monosomiques *Dyrk1A*, souris trisomiques *Dyrk1A*) et humain (normaux et trisomiques) mais pour le plasma seulement [326]. Les résultats montrent que l'expression de la protéine kinase est augmentée chez les souris qui surexpriment le gène *Dyrk1A* alors que le niveau d'expression de la protéine est diminué par rapport à la normale chez les souris n'ayant qu'une copie du gène (tout cela à la fois dans le cerveau et dans le plasma). Mais contre toute attente, les niveaux d'expression de DYRK1A dans le plasma humain, contrairement à la souris, est identique à la normale : il n'y a pas d'augmentation significative dans le plasma.

Cela peut-il interférer avec les suppositions faites jusqu'à ce jour, qui ont suggéré que la protéine DYRK1A était augmentée dans la trisomie 21 et qu'elle devait être très certainement en cause dans la déficience intellectuelle ?

Cependant, cette étude n'a pas cherché les niveaux d'expression de la kinase dans le cerveau des individus trisomiques 21. En effet, on ne sait pas si ces niveaux normaux sont retrouvés non seulement dans le plasma mais aussi au niveau du cerveau ou bien s'il y a une augmentation. Cette étude ne permet donc pas d'exclure l'implication de la DYRK1A dans la déficience intellectuelle. Elle reste trop partielle pour tirer des conclusions précipitées.

Néanmoins, elle montre bien qu'il est difficile pour la recherche d'expliquer des phénomènes biochimiques et de les relier à des fonctions anormales de l'organisme, comme par exemple la déficience intellectuelle. Cette caractéristique phénotypique est tellement compliquée à expliquer qu'elle reste, à l'heure actuelle, très floue aux yeux des chercheurs.

→La recherche doit continuer d'explorer les pistes pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et donc, un jour, pouvoir traiter la déficience intellectuelle. L'investigation directe de thérapeutiques chez l'homme, à condition d'avoir une certitude d'innocuité, peut s'avérer nécessaire.

- *Corrélation entre la protéine DYRK1A et la dégénérescence de type Alzheimer :*

L'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau provoque une accumulation de cette protéine dans le cerveau, empêchant la bonne transmission synaptique de l'influx nerveux (vu dans un chapitre précédemment).

La surexpression de DYRK1A dans le cerveau des personnes trisomiques 21 pourrait-elle contribuer à une dégénérescence neurofibrillaire précoce due à une hyper-phosphorylation spécifique de cette protéine Tau [287] [318] ?

Dans un premier temps, une augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau a été observée dans le cerveau des souris Ts65Dn et des TS1Cje en association avec une augmentation de l'expression et de l'activité de la DYRK1A [327] et elle a également été mesurée dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer (par analyses immunocytochimiques) [325]. D'autre part, une augmentation de l'expression de DYRK1A a aussi été reportée dans des cerveaux de personnes trisomiques 21 présentant une démence de type maladie d'Alzheimer [317], ce qui confirme le rôle de DYRK1A dans la dégénérescence de type Alzheimer.

Par conséquent des chercheurs ont émis des hypothèses pour le développement de thérapies visant la correction de l'activité de la protéine DYRK1A en utilisant des inhibiteurs spécifiques de cette protéine pour le traitement de la démence de type Alzheimer. Par extension, cette nouvelle approche thérapeutique pourrait servir à reverser les phénotypes en relation avec des dysfonctionnements intellectuels et moteurs observés chez les sujets atteints de la trisomie 21.

- *Corrélation entre la protéine DYRK1A et le métabolisme de l'homocystéine :*

Nous détaillerons à la suite de cet exposé le métabolisme de l'homocystéine quand nous aborderons la protéine CBS. Notons simplement qu'une concentration élevée d'homocystéine dans le plasma est un facteur de risque cardiovasculaire et d'athérosclérose dans les coronaires, dans le système vasculaire cérébral et dans la circulation artérielle périphérique [328], et que les adultes trisomiques 21 sembleraient être protégés de l'athérosclérose (en dépit qu'ils aient des facteurs de risques élevés comme par exemple l'obésité, des taux importants de triglycérides et de Protéine-C Réactive dans le sang, ou encore une faible activité physique [329]). De plus, il a été démontré que chez les patients trisomiques 21, il y a une augmentation de la concentration plasmatique de cystathionine par rapport à la normale et une diminution de la concentration plasmatique de l'homocystéine dues à la surproduction de l'enzyme CBS [330] (voir plus loin dans l'exposé).

Une étude récente a montré que l'augmentation de l'expression de DYRK1A diminuait les taux d'homocystéine dans le plasma des souris trisomiques pour ce gène (Tg152F7, Tg189N3 et Ts65Dn) et qu'une diminution de la concentration de l'homocystéine plasmatique, associée à une augmentation de l'activité de DYRK1A dans le plasma des personnes trisomiques 21 était également retrouvée [319]. Pourtant, les résultats de cette étude montrent que la surexpression de DYRK1A n'a pas affecté l'activité de la CBS. Par conséquent, la protéine DYRK1A peut contribuer à diminuer les taux d'homocystéine mais sans intervenir sur la CBS, mais par l'intermédiaire d'un autre mécanisme, celui de la modulation de l'activité de la S-adénosyl-homocystéine (SAH) hépatique (qui est un promoteur de la synthèse d'homocystéine dans le cycle de la méthionine).

Remarque : une stratégie thérapeutique a été testée à ce niveau, en utilisant le traitement par l'harmine, un inhibiteur de DYRK1A. Cela a permis de démontrer que l'augmentation de l'activité de la SAH hépatique était dépendante de l'activité de DYRK1A.

Ainsi, l'utilisation d'un inhibiteur de la protéine DYRK1A serait une stratégie efficace pour maintenir des taux plasmatique d'homocystéine normaux. Aussi, l'homocystéine pourrait être un bon marqueur de l'efficacité d'un traitement par un inhibiteur de DYRK1A.

- *Corrélations entre la protéine DYRK1A et les déséquilibres de l'excitation/inhibition :*

Nous avons vu précédemment que les déficits cognitifs observés dans la trisomie 21 ont été associés à une inhibition synaptique accrue qui conduit à un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition. Des études sur divers modèles de souris ainsi que sur des cerveaux humains ont donc voulu savoir si le gène Dyrk1A, codant pour la protéine kinase DYRK1A, pouvait être un candidat pour induire un dysfonctionnement cognitif dû à un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition.

Une étude a évalué les conséquences des modifications de la dose de DYRK1A dans des modèles de souris possédant soit 3 copies du gène (exemple Ts65Dn) [331]. Elle a montré que l'augmentation de l'expression de la protéine DYRK1A chez ces souris produit des altérations du comportement, de la mémoire à court terme et à long terme et aussi de l'apprentissage (tests du labyrinthe en Y par exemple). De plus, l'administration d'un inhibiteur spécifique de DYRK1A, le POL60 (extrait du thé vert), a permis de corriger les phénotypes cognitifs chez la souris Ts65Dn. En outre, les altérations moléculaires induites par la protéine DYRK1A dans des voies impliquées dans la plasticité synaptique de ces souris, en particulier les changements dans l'expression des protéines GABAergiques et glutamatergiques, ont également été corrigées par le traitement. Cette étude a donc montré que DYRK1A régulait des voies impliquées dans la synaptogénèse et la plasticité synaptique, influençant l'équilibre excitation/inhibition et que l'inhibition de l'activité de DYRK1A pouvait donc être une cible thérapeutique intéressante pour le traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

Concernant les troubles de la plasticité synaptique, une autre étude a montré que les atteintes de la mémoire spatiale à long terme et à court terme, toutes deux liées au taux du BDNF (brain-derived neurotrophic factor), étaient observées chez des souris surexprimant le gène *Dyrk1A* mais aussi dans des lignées cellulaires lymphoblastoïdes provenant de patients trisomiques 21 [338]. Les chercheurs ont prouvé qu'il y avait une régulation négative du BDNF par la surexpression de DYRK1A.

Au regard de ces premières observations, des études biochimiques approfondies sur la protéine DYRK1A ont donc été menées. Des techniques de screening ont permis de déterminer que l'activité kinase de DYRK1A pouvait être inhibée par un composant naturel du thé vert, **l'épigallocatechine-3-gallate** ou **EGCG**.

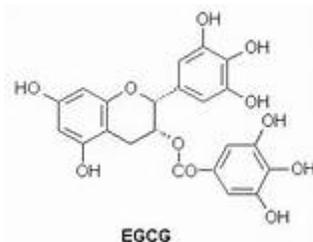


Figure 25 : Formule chimique de l'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG

Sources (d'après <http://ts2.mm.bing.net/th?id=H.4543505225221461&pid=15.1&H=125&W=160>)

La catéchine possède de multiples actions : anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-apoptotique, chélateur de métaux, neuroprotecteur. L'EGCG fonctionne comme inhibiteur non compétitif contre l'ATP [333].

Ces polyphénols, extraits du thé, avaient déjà été testés auparavant pour corriger les phénotypes neuroanatomiques observés chez des modèles animaux transgéniques Dyrk1A (les modèles YACtgDyrk1A) [334]. Ces souris présentaient un volume total du cerveau réduit et un plus faible volume de leur hypothalamus. A présent, le traitement par l'EGCG a permis de corriger les niveaux du BDNF (Brain Derived Nerve Factor) et la mémoire à long terme, évaluée par le test de la NOR, a été améliorée. De même, le traitement des femelles gestantes et de leur progéniture, à partir de la naissance et jusqu'à l'âge adulte, a produit des améliorations significatives du phénotype de ces souris trisomiques (augmentation de la neurogénèse et amélioration de l'apprentissage) [335]. De plus, le traitement par EGCG de souris Ts54Dn a permis de corriger des déficits de la plasticité synaptique, au regard des améliorations dans le test de la NOR [336]. Par conséquent, l'inhibition de l'activité de DYRK1A, chez les souris trisomiques, a neutralisé certains effets phénotypiques de la surexpression de la protéine.

→Ainsi, l'inhibition de DYRK1A chez les souris transgéniques ouvre les portes pour le traitement de la déficience intellectuelle chez l'homme et également pour la prévention de la neurodégénérescence liée à l'âge (incluant la pathologie de type Alzheimer).

*Quelles ont été les contributions thérapeutiques de l'addition de l'EGCG sur la pathogénèse de la dégénérescence de type Alzheimer ?*

Le traitement par l'EGCG prévient la formation des plaques amyloïdes (en inhibant le clivage de la  $\beta$ -APP en  $A\beta$  via une protéine ADAM10) [337] [304]. Cependant, des études ont montré des altérations cérébrales avec des plaques amyloïdes mais cela sans qu'il y ait de changements particuliers de la protéine  $\beta$ -APP. Cela suggère qu'il doit y avoir d'autres mécanismes liés au vieillissement qui sont responsables de développements précoces de maladies de type Alzheimer chez certains sujets trisomiques 21 [338].

*Quelles sont contributions thérapeutiques de l'addition de l'EGCG dans l'amélioration des performances cognitives chez les personnes trisomiques 21 ?*

Du fait de leur caractère naturel et sans danger chez les souris, les inhibiteurs naturels de l'activité de DYRK1A, comme l'EGCG extrait du thé vert, permettent de mener facilement des études chez l'homme pour montrer l'efficacité de ce médicament.

Une étude pilote menée en 2009 par des chercheurs espagnols (essai NCT01394796 consultable sur le site [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)) a montré la sécurité et l'efficacité clinique de l'EGCG sur la déficience intellectuelle de personnes trisomiques 21 suivies dans un essai. Au total, 30 personnes trisomiques 21 âgées de moins de 29 ans (14-29 ans) ont été traitées par deux types de traitements, soit placebo, soit EGCG (7-9 mg/kg). L'étude a été faite en double aveugle. Les traitements ont duré 3 mois et durant cette période, les sujets étaient

évalués sur leurs performances intellectuelles (tests neuropsychologiques) et des mesures de biomarqueurs ont également été réalisées, à 1 mois et à 3 mois. Les résultats ont montré une amélioration des biomarqueurs (qui sont en lien direct avec la surexpression de DYRK1A) et les performances aux tests psychométriques ont été satisfaisantes.

#### Résumé de l'étude pilote :

-Concernant la tolérance au traitement : l'administration chronique pendant 3 mois a été bien tolérée (pas d'effets indésirables significatifs).

-Concernant le suivi des biomarqueurs : l'homocystéine, qui est un biomarqueur de l'activité de DYRK1A, a montré des changements dans le groupe des sujets traités avec le traitement actif par EGCG : l'inhibition de DYRK1A a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de l'homocystéine et après l'arrêt du traitement, les taux d'homocystéine sont redescendus à leurs valeurs initiales. Remarque : même si globalement tous les participants de l'étude n'avaient pas de troubles lipidiques préexistant, le traitement par EGCG a également réduit les concentrations plasmatiques du cholestérol total et du LDL cholestérol. Les changements de ces biomarqueurs peuvent être considérés comme des bénéfices pour la santé pour des personnes traitées par EGCG.

-Concernant les performances cognitives : les individus traités avec l'EGCG ont eu des performances meilleures pour la mémoire immédiate et la mémoire de travail, alors que les fonctions exécutives n'étaient pas améliorées. Mais les chercheurs ont ajouté que les améliorations, a priori positives, de l'intelligence et du comportement, étaient surtout reportées par les parents des patients mais pas tellement au regard des résultats aux tests.

En conclusion de cette étude nous retiendrons :

- la bonne tolérance de ces sujets par rapport au traitement,
- des changements (des variations) de biomarqueurs spécifiques de la surexpression de DYRK1A au cours du traitement,
- elle a permis de prouver l'efficacité du traitement par l'évaluation des tests neuropsychologiques réalisés.

Puis a débuté l'étude TESDAD (essai NCT01699711, consultable sur le site [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)). Cette nouvelle étude, débutée en Juin 2012, fait suite à la précédente étude pilote menée par ces mêmes chercheurs. Elle va là encore, explorer l'efficacité de la normalisation de l'activité kinase de DYRK1A comme cible thérapeutique pour le traitement de la déficience intellectuelle des personnes ayant une trisomie 21. L'objectif est de démontrer que les performances cognitives des patients sont meilleures et

que la fonctionnalité s'améliore grâce au traitement par l'EGCG. Pour cela, certains facteurs vont changer par rapport à la précédente étude :

- la durée du traitement est cette fois-ci de 12 mois,
- le nombre de patients inclus dans l'essai est supérieur à 80 personnes (74 + 13 ensuite),
- les dosages du principe actif sont mieux ajustés par rapport au poids corporel des patients,
- un programme de stimulation cognitive standardisée (feskits) est mis en place pour chaque patient,
- des explorations additionnelles sont réalisées au cours de l'essai (neurophysiologiques et de neuroimagerie),
- un suivi sera fait 6 mois après l'arrêt du traitement.

Conclusion de cette étude TESDAD à ce jour : extrait de thé vert + stimulation cognitive associée = meilleures performances cognitives + amélioration de la fonctionnalité

Explication détaillée de l'étude (qui est toujours en cours) :

Le but est de démontrer que la performance cognitive est meilleure mais aussi que la fonctionnalité est améliorée.

-Patients : Au commencement de l'étude, en juin 2012, 74 sujets ont été sélectionnés, âgés de 18 à 30 ans.

Remarque : Pour ne pas fausser les résultats en cas de perte de certains patients au cours de l'étude (désistement soudain, déménagement, mauvaise observance au traitement, maladie ou décès,...) il a été convenu d'inclure 13 autres patients dans l'étude en novembre 2012. A l'heure actuelle, 87 patients font partie de cette étude.

Au début de l'étude, on a constitué deux groupes (A et B) de 37 individus chacun. Les caractéristiques comprenaient notamment le genre (homme ou femme), l'âge (18-30 ans), la dose d'EGCG (9-10 mg/kg), le placebo, la forme de trisomie (complète, partielle, transloquée, inconnue), le QI ( $\geq 40$  déficit mental modéré ou  $< 40$  déficit mental sévère), ou encore l'aptitude à faire une exploration neurophysiologique et de neuroimagerie (comme ne pas bouger la tête par exemple).

-Principe actif : l'EGCG 200 mg, Mega Green Tea Extract (décaféiné), laboratoire américain LifeExtensior, 45% de EGCG + excipients. Capsules bleu foncé contenant soit la molécule soit un placebo. Dosage requis : 9-10 mg/kg. La posologie est donc variable en fonction du poids de l'individu, elle peut varier de 1, 2, à 3 capsules par jour.

-Etude : Pendant 1 mois tous les patients ont reçu une capsule de placebo, l'objectif étant d'exclure tout risque éventuel de biais qui pourraient provenir d'un effet psychologique du à

l'instauration du traitement (euphorie, effets secondaires imaginaires...) et qui seraient non significatifs pour l'évaluation des résultats. Au cours de ce premier mois de placebo, les chercheurs ont réalisé des examens spécifiques de Baseline (ou ligne de base), c'est-à-dire qu'ils ont effectué des mesures de biomarqueurs et des tests psychométriques (de Baseline), chez tous les patients, qui seront par la suite comparés aux résultats des prochaines évaluations (à 3, 6, 12 et 18 mois). Au terme du premier mois, le traitement médicamenteux (EGCG vs placebo) a pu alors réellement débuter.

Remarque : La distribution des capsules a été réalisée en double aveugle, ni les patients (et leur famille), ni les chercheurs ne connaissaient les attributions médicamenteuses, seuls les pharmaciens de l'hôpital, qui réalisaient les dosages et les conditionnements, possédaient ces informations.

Le programme de stimulation cognitive standardisée qui est délivrée par une plateforme télématique qui utilise un outil spécifique, le feskits, a alors commencé. Tous les patients doivent effectuer ce programme 2 à 3 fois par semaine pendant environ une heure, en se connectant sur le site web de l'outil. Il est très important que chaque patient s'astreigne à cet exercice pendant toute la durée de l'étude. En effet, la stimulation intellectuelle fréquente a pour but d'activer les connexions nerveuses et la plasticité synaptique (augmentation de la LTP) qui sont les clés déterminantes pour l'efficacité du traitement.

Tout au long de l'essai, les chercheurs vont réaliser une batterie de tests psychologiques, de mesures biologiques et d'explorations neurologiques pour évaluer l'efficacité du traitement par l'EGCG combiné à la stimulation cognitive. En effet, ils vont mesurer les concentrations plasmatiques de certains biomarqueurs comme par exemple le taux de l'homocystéine et de la transthyréine, deux protéines qui rendent compte de l'activité de DYRK1A. Des évaluations psychométriques sont également effectuées pour estimer les performances intellectuelles des patients. Ces évaluations seront faites à 3 mois, à 6 mois, à 12 mois puis 6 mois après l'arrêt du traitement. Enfin, pour un certain nombre d'individus (25 patients au total, ayant les capacités à subir ces examens), deux types d'examens complémentaires sont réalisés : il s'agit d'une exploration neurophysiologique (stimulation magnétique transcranienne) et d'une étude de neuroimagerie ou d'imagerie cérébrale (IRMf au repos). Ces deux tests sont réalisés au début de l'étude (avant l'administration du traitement), à 6 mois et à 12 mois après l'instauration du traitement (la première évaluation a servi de Baseline).

-Concernant la neuroimagerie : Cette exploration particulière dure environ 35 minutes. Différents tests vont se succéder (environ 4 à 6 minutes chacun), au cours desquels le patient devra rester parfaitement immobile. Il s'agit d'une IRMf au repos (exemple : Resting-

State, Emotion faces-passive viewing, Geometry figures-k-bit...). Voici quelques exemples de ces tests :

Un des tests, le « faces and music », permet de visualiser les zones du cerveau qui sont stimulées par un stimulus particulier (par exemple des photographies de personnes exprimant un sentiment précis) tout en écoutant une musique apaisante standardisée (6<sup>ème</sup> symphonie de Beethoven). On a tout d'abord effectué les mesures dans le contexte basal (Baseline) avant le traitement, puis à 6 mois post traitement chez le groupe A et le groupe B. Dans le contexte basal, c'est le cortex visuel seul qui a été stimulé. Par contre, à 6 mois post traitement, une activité différente par rapport à la Baseline a été observée : il y d'autres zones du cerveau stimulées (pas que le visuel) montrant qu'il y a des émotions en plus (car augmentation de leur attention). De plus, en comparant les résultats du groupe A par rapport à la Baseline on remarque assez peu de différences, par contre le groupe B par rapport à la Baseline montre une activation plus importante à la fois dans le cortex frontal, le cervelet et l'hippocampe.

Un autre test de neuroimagerie évalue la cognition et en particulier la logique grâce à des suites logiques de figures ou de domino par exemple. Là encore, des différences significatives d'intensité sur les images ont été observées en post traitement par rapport à la Baseline. De même, le groupe B a été une nouvelle fois plus révélateur d'une activité dans les régions préfrontales que le groupe A.

Enfin, un troisième test de « global fonctional connectivity » (capacité à créer de nouveaux réseaux) a permis de montrer que tout ce qui est émotionnel est plus activé que ce qui est frontal (cognitif) chez les patients. De plus, en post traitement, la capacité à créer de nouvelles connexions était meilleure chez le groupe B.

-Concernant l'exploration neurophysiologique : Transcranial Magnetic Stimulation (TMC) :

Le but est de stimuler des neurones corticaux moteurs et d'induire une réponse dans les muscles (bien sûr cela dépend de la réponse qu'on a besoin de faire pour savoir si on a une meilleure connexion ou pas). Exemple de tests : test de l'attention, psychomotricité rapide, mémoire épisodique, fonction exécutive, langage, expression, comportement adaptatif, etc. D'une façon générale, les résultats étaient meilleurs chez le groupe B.

→Conclusion : les effets du traitement par EGCG ont été meilleurs qu'avec le placebo ou qu'avec la stimulation cognitive seule.

Avant de conclure, notons qu'aucun effet secondaire significatif n'a été enregistré, mis à part une faible augmentation des taux de TSH chez les patients qui avaient déjà une hypothyroïdie préexistante et qui suivaient un traitement par la L-thyroxine. Un simple

réajustement des dosages de L-thyroxine a suffit pour rétablir les concentrations des hormones thyroïdiennes chez ces malades.

Bilan à 7 mois depuis le début de l'étude et 6 mois après le début du traitement médicamenteux par EGCG :

- pas (ou peu) d'effets secondaires significatifs ;
- des effets positifs sur l'amélioration des performances intellectuelles ;
- l'imagerie montre des connexions dans des régions du cerveau pour le groupe B ;
- il y a une tendance à la normalisation des biomarqueurs (homocystéine et transthyréline).

Il y a aussi un composant psychoactif, l'**harmine**, qui peut inhiber l'activité kinase de DYRK1A. L'harmine, un alcaloïde  $\beta$ -carboline qui fut isolé la première fois en 1841 à partir de graines d'une plante médicinale, le harmel (*Peganum harmala*). Elle est également retrouvée dans une plante tropicale amazonienne (*Banisteriopsis caapi*) [339].

Un criblage in vitro de l'activité inhibitrice de 65 composés chimiques sur 80 protéines kinases a révélé le potentiel inhibiteur de l'harmine sur la famille DYRK et notamment qu'elle avait une haute affinité pour la protéine DYRK1A [340]. Nous avons montré précédemment que DYRK1A était impliqué dans la phosphorylation de la protéine Tau et que l'augmentation de l'activité de DYRK1A pouvant aboutir à des altérations neurofibrillaires à la fois dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer et aussi chez les personnes trisomiques 21 (présentant tous en commun une surexpression du gène Dyrk1A). Ainsi, une inhibition pharmacologique de l'activité kinase de la DYRK1A semble être une piste très intéressante pour réduire le taux de phosphorylation de la Tau chez ces deux groupes de malades. Une étude a testé la capacité des composés  $\beta$ -carboline, dont l'harmine, à inhiber la phosphorylation de la protéine Tau par DYRK1A. Elle a montré des résultats prometteurs sur un certain nombre de formes Tau phosphorylées [341]. Une autre étude a montré le rôle inhibiteur certain et spécifique de l'harmine sur la DYRK1A, in vitro et aussi sur des cultures cellulaires [342]. Cette étude a montré que l'harmine inhibait plus fortement la protéine DYRK1A plutôt qu'une autre DYRK et que la concentration en harmine devait être plus importante pour pouvoir inhiber l'autophosphorylation de DYRK1A. Malheureusement, ce composé est également un puissant inhibiteur de la monoamine oxydase ainsi qu'un antagoniste sérotoninergique ce qui limite son utilisation in vivo du fait des propriétés psychotropes hallucinogènes qu'elle possède.

Remarque : Un autre essai est en préparation en France et des recherches sont en cours pour trouver des inhibiteurs de DYRK1A plus puissants et plus spécifiques que l'EGCG : utilisation des ARN (voir chapitre suivant).

## ➤ Le gène Cbs et l'inhibition de la protéine CBS

- Introduction : l'origine de l'intérêt porté à l'enzyme CBS

En 1975, le Professeur Jérôme Lejeune observe chez les malades homocystinuriques (en cause une augmentation de l'homocystéine dans le sang) des caractères physiques **semblables** et d'autres **opposés** à ceux que l'on rencontre chez les patients trisomiques 21 (type/contre-type) :

« Un trouble de la voie de la cystathionine pourrait être évoqué par la comparaison de la trisomie 21 et de l'homocystinurie. Dans les deux affections on note des signes secondaires typiques : rougeur des pommettes, peau sèche, trouble des phanères, glaucome fréquent, cataracte fréquente. Mais opposition des deux maladies dans : brachymorphie (trisomie 21), absence de certains plis de flexion des doigts (trisomie 21), arachnodactylie et plis digitaux surnuméraires (homocystinurie) [...]. Ces divergences pourraient provenir de perturbations opposées dans la synthèse des protéines de soutien spécialement riches en sérine, en proline et en cystéine » [343].

De plus, ils ont en commun une déficience intellectuelle.

D'où une hypothèse émise par Jérôme Lejeune :

« Le gène codant pour la protéine enzymatique responsable des anomalies du cycle de la méthionine se trouve sur le chromosome 21 et ce gène doit être surexprimé dans la trisomie 21 ».

→ Ces premières observations cliniques, initiées par Jérôme Lejeune, puis les résultats récemment publiés par différentes équipes de recherche, on fait de la protéine CBS une cible pour un éventuel traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21 [344] [345] [346]. Nous verrons pourquoi à la suite de cet exposé.

- A propos du gène Cbs :

Le gène Cbs est situé sur le chromosome 21 (et plus précisément sur la région 21q22.3 de la DSCR1). Il code pour une protéine enzymatique, la **Cystathionine-β-Synthase** (ou CBS) [344].

Il appartient à la famille des gènes du chromosome 21 qui sont surexprimés dans le cerveau des patients, avec une augmentation des taux de ARNm d'environ **1,6 fois supérieure à la normale** au niveau du cortex préfrontal [12]. Il fait également parti des gènes ayant été montrés comme probablement responsables de la **déficience intellectuelle** rencontrée dans la trisomie 21 [159] [131]. Paradoxalement, ce gène a été beaucoup moins étudié que les autres, surtout pour des raisons techniques. En effet, il a un gène orthologue situé sur le chromosome 17 murin (MMU17) et non sur le chromosome 16 (MMU16), et ces modèles de

souris transgéniques Cbs sont difficiles à mettre au point, d'où les connaissances moindres à son sujet.

- Rôle de la protéine CBS dans le métabolisme des monocarbone :

La Cystathionine-β-synthase (ou CBS) est une enzyme qui joue un rôle important dans l'organisme.

La CBS est une enzyme tétramérique à noyau hème et PLP dépendante.

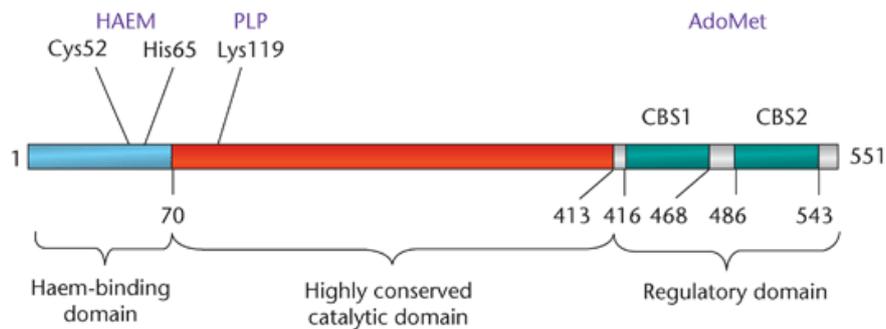


Figure 26 : Schéma de l'enzyme CBS

Sources (d'après <http://media.wiley.com>)

Elle a une place centrale dans différents cycles biochimiques majeurs mettant en cause l'acide aminé **homocystéine**. Elle est impliquée dans la régulation du cycle de la méthionine (responsable des processus de méthylation et de transfert des monocarbone indispensables pour le fonctionnement de l'organisme) et prend en charge la dégradation de l'homocystéine en cystathionine [347]. Outre le maintien du taux d'homocystéine dans la cellule, elle régule indirectement un grand nombre de voies métaboliques indispensables à l'homéostasie cellulaire (elle interfère par exemple dans le cycle des folates, qui est lui-même relié au cycle de la méthionine).

Le schéma suivant décrit les différentes étapes du cycle de la méthionine : la voie de transsulfuration et la voie de reméthylation [347] :

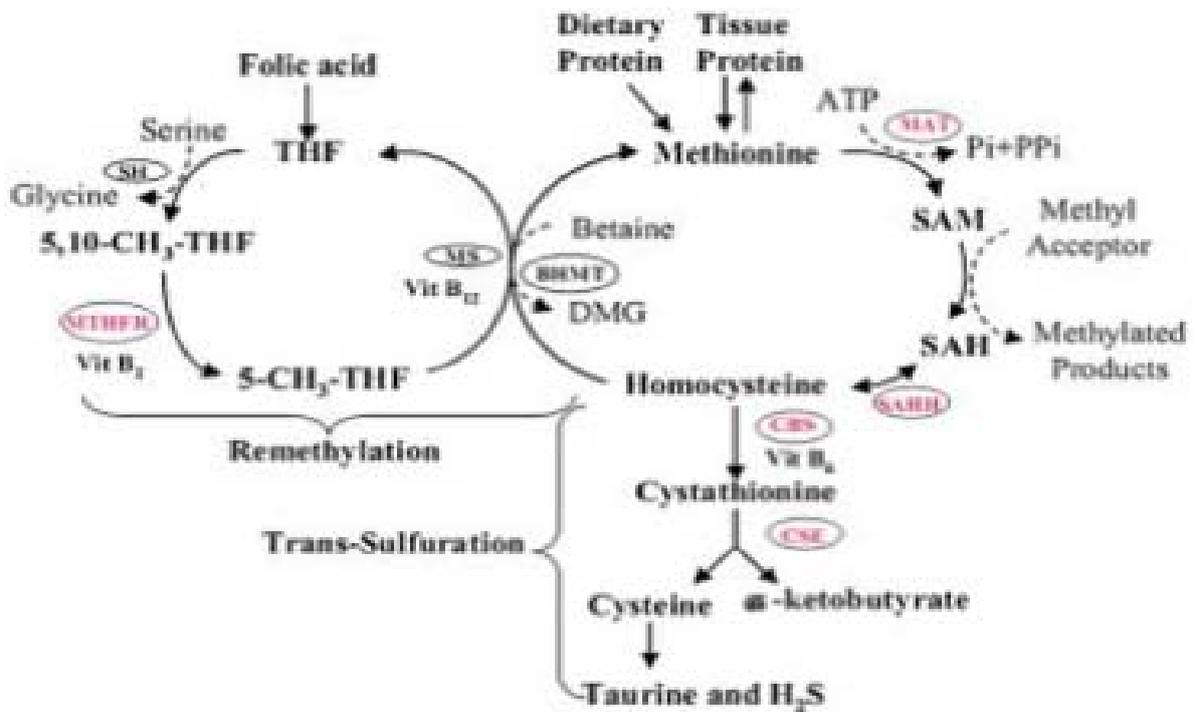


Figure 27 : Cycle de la méthionine et ses voies métaboliques interconnectées

Sources (d'après Huang et al, Docosahexaenoic acid decreases plasma homocysteine via regulating enzyme activity and mRNA expression involved in methionine metabolism, Nutrition, 2010)

✓ Concernant le cycle de la méthionine :

La CBS est impliquée dans la voie de reméthylation de la méthionine :

Cette réaction permet de transformer l'homocystéine en méthionine par l'intermédiaire du 5-méthyl-THF (impliquant aussi la vitamine B12 et l'enzyme Méthionine Synthase). La méthionine sera ensuite transformée en S-adénosylméthionine (ou SAM). La SAM a pour rôle de transférer des résidus méthyles sur des molécules accepteurs. Elle intervient généralement au niveau de l'ADN en servant de substrat aux ADN/histones méthyltransférases (rappelons que la méthylation de l'ADN est nécessaire à l'empreinte génétique unique de chaque individu et au fonctionnement général de l'organisme entier).

La CBS catalyse aussi la première étape de la voie métabolique de transsulfuration :

Elle transforme l'homocystéine en cystathionine en la condensant avec une sérine [348], cette molécule est le point de départ d'une chaîne de réactions de la voie de transsulfuration qui aboutit à la synthèse de pyruvate, de cystéine et de taurine. Toutes ces réactions vont libérer, en outre, du sulfure d'hydrogène (ou H<sub>2</sub>S) [349] [350].

Ci-après, le schéma décrit les différentes réactions de la voie de transsulfuration catalysées par la CBS, ayant pour conséquence la synthèse de H<sub>2</sub>S [350] :

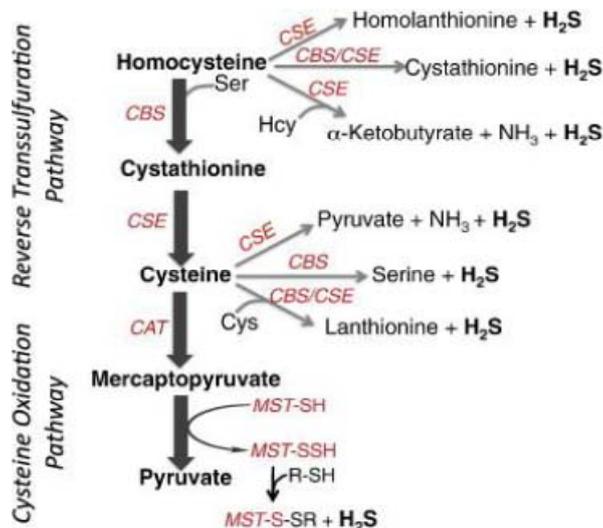


Figure 28 : Synthèse d'H<sub>2</sub>S catalysée par la CBS au cours de la voie de transsulfuration  
Sources (Singh et al, PLP-dependent H<sub>2</sub>S biogenesis, Biochimica et biophysica acta, 2011)

✓ Concernant le cycle des folates :

En parallèle, le cycle de la méthionine est interconnecté avec le cycle de reméthylation du tétrahydrofolate (ou THF). Dans ce cycle, la CBS maintient un équilibre THF/5-CH<sub>3</sub>-THF grâce au maintien de la balance homocystéine/méthionine (voir figure 23).

Le 5-CH<sub>3</sub>-THF est la principale forme des folates circulant dans le sang des mammifères. L'enzyme SAHH (S-adenosyl-L-homocystéine Hydrolase) va prendre en charge le résidu méthyl du 5-CH<sub>3</sub>-THF pour qu'il soit transformé en THF (puis poursuite du cycle des folates). Ce résidu méthyl sera fixé sur l'homocystéine puis cédé à la méthionine (voir figure 23).

Le cycle des folates a pour but d'utiliser la vitamine B9 (acide folique) pour activer l'enzyme responsable de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN.

✓ Quelles sont les conséquences de la perturbation du taux d'homocystéine sur les voies métaboliques décrites précédemment ?

La méthionine est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire qu'elle doit être apportée en grande partie par l'alimentation car la cellule ne peut pas la synthétiser en quantité suffisante. Toutefois, l'organisme peut la synthétiser par l'intermédiaire de l'homocystéine (voir précédemment). Ainsi, la concentration de l'homocystéine doit être optimale pour maintenir l'équilibre homocystéine/méthionine et donc assurer le bon déroulement du cycle de la méthionine, d'autant plus que plusieurs métabolites qui composent ce cycle ont un rôle important dans les cellules du cerveau. En effet, la perturbation du cycle va entraîner une diminution de la production de SAM (donneur de méthyl dans plus de 200 réactions), et donc une **diminution des processus de méthylation de certaines protéines** comme certains

neurotransmetteurs [351] (la choline, les catécholamines ou l'épinéphrine par exemple) ou encore des protéines d'ADN.

Au niveau de la voie de transsulfuration, la perturbation des taux d'homocystéine va interférer sur la synthèse de certaines protéines ayant un rôle au niveau cérébral : le **glutathion** [352] **et la taurine** [353] (molécules contrôlant les réactions d'oxydation cellulaires). De même, cela va perturber la synthèse de **H<sub>2</sub>S** qui joue un rôle dans la plasticité synaptique et la protection des neurones [354].

De plus, la modification des taux d'homocystéine va interférer avec le cycle des folates. Si les taux d'homocystéine sont plus faibles, on aura une diminution de la réaction vers la méthionine qui a ensuite pour conséquence une **inhibition du métabolisme des folates/cobalamines** entraînant un **ralentissement de la synthèse de l'ADN**. Remarque : Il a aussi été montré que la perturbation de folates (et en particulier de l'acide folique) pouvait jouer un rôle dans certains troubles neurologiques et certaines leucémies (anémies mégaloblastiques), et ces manifestations peuvent être retrouvées chez les patients trisomiques 21.

Conclusion : Les taux de l'homocystéine doivent être normaux pour que ces cycles se déroulent normalement. Par conséquent, si la concentration en homocystéine est diminuée les répercussions sur l'organisme, et en particulier pour le fonctionnement des cellules du système nerveux central, seront importantes.

→ Des déséquilibres dans le cycle de la méthionine ont été rapportés chez les patients trisomiques 21 [355] [330] et comme l'implication de l'enzyme CBS est centrale, on peut alors penser que son dysfonctionnement pourrait être en cause dans la pathologie cognitive de la trisomie 21.

- La CBS dans la trisomie 21 :

L'enzyme CBS a tout d'abord été décrite comme une enzyme hépatique [356]. Puis on a pu montrer qu'elle était également présente dans toutes les régions du cerveau chez les souris qui surexprimaient le gène Cbs au cours du développement du système nerveux central [357] [358].

Dans la trisomie 21, un **effet de dosage génique de la CBS** a été démontré dès 1985 [359], plus tard on a établi que l'expression du gène Cbs est augmenté de 1,57 à 1,61 dans le cerveau [11] [12]. Par conséquent, la quantité de **CBS est multipliée par environ 3** dans le cerveau des malades [344], avec une localisation préférentielle dans les cellules granuleuses de l'hippocampe et dans le cortex préfrontal [344].

- ✓ Quelles sont les conséquences biochimiques de la surexpression de la CBS chez les patients trisomiques 21 ?

La surexpression de CBS va avoir trois conséquences immédiates dans le cycle de la méthionine :

-une **carence en homocystéine** (la voie vers la méthionine est moins alimentée, donc une diminution de la SAM au niveau du cycle de la méthionine) :

→ Cela provoque une diminution de la synthèse (par méthylation) des neurotransmetteurs cholinergiques [360] et des protéines de l'ADN ;

→ Par voie de conséquence, un accroissement de l'hydrolyse de la S-adénosylhomocystéine (SAH), avec élévation de l'adénosine (risque de perturbation du métabolisme des purines) ;

→ Par relation indirecte, une inhibition du métabolisme des folates/cobalamines entraînant un ralentissement de la synthèse d'ADN.

-un **excès de cystathionine** :

→ La cystathionine aurait probablement une grande importance dans le fonctionnement des fonctions cognitives chez l'homme [361].

-une **augmentation de la synthèse des produits soufrés** issus de la dégradation de la cystéine (principalement le **H<sub>2</sub>S**) :

→ H<sub>2</sub>S est neurotoxique [362] [363] et joue un rôle dans la plasticité synaptique et la protection des neurones [354].

Conclusion : Le nombre d'anomalies métaboliques et moléculaires engendrées par l'augmentation de l'activité de la CBS peut être considérable, ce qui laisse fort à penser que la CBS serait impliquée de façon important dans la pathogénicité de la trisomie 21 et en particulier de la déficience intellectuelle.

- ✓ Quelles sont les conséquences cliniques de la surexpression de la CBS (et donc de la diminution de l'homocystéine) dans la trisomie 21 ?

Dans un premier temps, notons que plusieurs études ont montré que la concentration élevée en homocystéine est en lien avec certains signes cliniques bénéfiques chez les patients trisomiques 21 :

-lien entre homocystéine et attaque cardiaque :

De forts taux d'homocystéine traduisent un fort stress oxydatif, accompagné d'une inhibition de la fonction endothéliale vasculaire. Ces deux composantes vont favoriser la dérégulation de l'activité plaquettaire et augmenter le risque de thrombose [364]. Il a été

montré que les patients touchés par des défauts cardiaques chroniques étaient plus sensibles aux infarctus si leur taux d'homocystéine était supérieur à la normale [365].  
→ Dans la trisomie 21, les faibles taux plasmatiques d'homocystéine ont pour conséquence une nette diminution du risque d'infarctus parmi cette population.

-lien entre homocystéine et risque d'athérosclérose :

Des études ont montré une association entre une forte concentration plasmatique d'homocystéine et un développement précoce de maladies cardiovasculaires [366].

→ Dans la trisomie 21, les faibles taux d'homocystéine ont pour conséquence une nette diminution du risque d'athérosclérose parmi cette population.

-lien entre homocystéine et inflammation des vaisseaux :

L'homocystéine peut participer à l'activation de la voie inflammatoire car elle favorise la sécrétion de facteurs inflammatoires (exemple : chimiokine, IL-8) qui vont stimuler des cellules impliquées dans l'inflammation vasculaire (exemple : monocytes, lymphocytes T) [367].

→ Dans le contexte de la trisomie 21, le risque athérosclérose, causé par l'inflammation vasculaire, est là encore diminué par rapport à la population générale.

De même, l'H<sub>2</sub>S a un rôle fondamental dans le fonctionnement de l'organisme :

-lien entre H<sub>2</sub>S et fonctions cérébrales :

H<sub>2</sub>S joue un rôle dans la plasticité synaptique et la protection des neurones [354]. Il est produit notamment dans l'hippocampe où il joue un rôle de neuromodulateur en augmentant les réponses mises en jeu par des récepteurs NMDA (il facilite la transmission synaptique et donc la LTP via les récepteurs NMDA) [368]. Il s'agit donc en quelques sortes d'un neuromédiateur [369]. Plus récemment, H<sub>2</sub>S a été impliqué dans la régulation d'autres récepteurs synaptiques comme les récepteurs GABA-B [370] qui jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'équilibre excitation/inhibition.

→ Cependant, l'H<sub>2</sub>S est aussi neurotoxique et peut donc aussi perturber le fonctionnement et l'intégrité des structures cérébrales.

En bref : Tous ces exemples nous montrent que l'homocystéine joue un rôle déterminant dans le phénotype de la trisomie 21 et que sa diminution (causée par un excès d'activité de l'enzyme CBS) peut entraîner des désordres mais aussi peut préserver de certaines pathologies.

Remarque : Le diagnostic clinique du déficit en homocystéine sera confirmé par l'analyse des acides aminés sanguins (incluant le dosage de l'homocystéine et de la cystathionine),

par l'évaluation de l'activité enzymatique de la CBS ou encore par la recherche de mutations du gène codant pour la CBS.

Conclusion : La surexpression de l'homocystéine dans la trisomie 21 peut avoir des effets positifs pour les malades au niveau de la clinique (elle préserve de maladies cardiaques). Cependant, la comparaison avec les sujets hyperhomocystéinuriques, en particulier concernant la déficience intellectuelle, nous montre bien que la **CBS pourrait être impliquée dans les déficits cognitifs des malades**. Nous avons aussi vu précédemment que l'implication de CBS dans les différentes voies métaboliques et que l'augmentation de son activité avait pour conséquence un dérèglement des cycles avec à la clé des **perturbations biochimiques au niveau cérébral**. La surexpression de CBS étant prouvée dans le cerveau des malades, des concentrations faibles en homocystéine sont aussi notée dans le sang des patients.

→Une hypothèse se pose alors : L'inhibition de l'activité excessive de la CBS et, par conséquent, rétablir la concentration physiologique en homocystéine pourrait-elle améliorer le fonctionnement cellulaire et ainsi atténuer la déficience intellectuelle des personnes atteintes de la trisomie 21 ?

Il est clair aux yeux de certains chercheurs que la CBS joue un rôle clé dans la déficience intellectuelle des patients porteurs de la trisomie 21 (mais on ne sait pas encore par quels mécanismes précisément). C'est pourquoi la normalisation de l'expression de l'enzyme fait partie des stratégies thérapeutiques pour le traitement de la maladie.

- Quelles sont les pistes pour un traitement futur ?

A la suite nous allons décrire un programme de recherche qui est dirigé par la fondation Jérôme Lejeune à Paris : Le projet CibleS 21.

L'objectif de ce programme est de trouver un inhibiteur de la protéine CBS qui est surexprimé dans le cerveau au cours de la trisomie 21 et probablement impliquée dans la déficience intellectuelle.

#### **Dans un premier temps, les approches moléculaires :**

Les premières étapes ont consisté à identifier des inhibiteurs de cette enzyme pour trouver une famille de molécules au fort potentiel thérapeutique. Pour cela, différents outils ont été utilisés : du screening en aveugle à partir de chimiothèques (par l'analyse de plus de 200 000 molécules référencées), des tests sur des produits naturels à partir d'une extratothèque (plus de 200 000 produits naturels testés), l'analyse de fragments (400 fragments retenus pour l'analyse), des techniques de RMN, des techniques de cristallisation et de co-cristallisation, etc.

Le tableau ci-dessous résume la chronologie des événements qui ont amené à identifier des familles de molécules ayant un potentiel effet inhibiteur recherché :

Tableau 4 : Les approches pour la découverte d'un inhibiteur de CBS

	Approche	Outils	Molécules	Partenaires	Résultats
2004 2010	Extraction puis synthèse CBS		cDNA	Pr Kraus Denver Syngene Inde	CBS entière et tronquée
2004 2007	Analogues substrat Screening aveugle	Chimiothèque Strasbourg	40 200	Pr Lelièvre Par VI Pr Brion Paris XI	Aucun hit 2 thèses
2005 2011	Screening aveugle	IJL ChemXinfinity Hybrigenics Mutabilis	42 000 15 000 100 000 30 000	Idealp Pharma ☐ Hybrigenics ☐	Toxoflavines BZD
2006 2011	Hit optimisation	Toxoflavines BZD Benzimidazole	Plusieurs certaines		1 thèse 2 brevets
2007	Consultants CBS	Chimie Med. Biochimie		Pr Hibert Strasb. Pr Mansuy Paris	
2008 2010	Hit expansion			Anthem Bio (Bangalore)	
2008	Extratothèque	Produits naturels	200 000	Phytodia	6 mélanges actifs, 0 isolé
2008	Modélisation moléculaire	ChemInfo		Pr Rognan Strasb. Pr Sippl à Halle	
2009	Fragments	400 fragments	400	Idealp Pharma	Hit à 500 µM
2009	WaterLOGSY - RMN	Toxoflavines		Pr Mansuy Paris V	Abandon série
2009 2012	Cristallisation Co-cristallisation CBS/inhibiteur Spectroscopie rayons X Structure 3D	Synchrotron	Famille toxoflavine	Pr Kraus Denver Pr Martinez Bilbao Syngene Inde ESRF grenoble Univ. C.Bernard Lyon	Impossibilité d'obtenir des co-cristaux  Config. absolue
2012 2013	Pharmacologie animale : Dosages molécule plasma Passage BHE Toxicologie Dosages substrats/produit Pharmacologie	Souris WT et souris transgéniques Cbs (Ts1Yah)	IJL-1691	ADME Bioanalyse ☐ CERB Baugy Avogadro Toulouse ICS Strasbourg	
2013...	???				

Sources (d'après Henri Bléhaut 2013)

Au final, 3 familles de molécules ont été retenues pour les tests in vitro :

-les toxoflavines : la seule famille à pouvoir inhiber la CBS tronquée au niveau du site actif de l'enzyme, 146 molécules synthétisées et testées, bonne activité inhibitrice de l'enzyme mais elles sont cytotoxiques → donc abandon de l'étude de cette famille.

-les benzodiazépines (BZD) : famille qui cible les parties terminales de l'enzyme, 360 molécules synthétisées et testées → bons résultats d'inhibition de la CBS dans le cerveau mais manque de solubilité. Cependant une molécule est retenue pour l'étude in vivo : l'**IJL1691** (résumé de l'étude de ce composé dans le paragraphe suivant). Remarque : une seconde molécule porte un intérêt, l'IJL1638 mais non étudiée pour le moment.

-les benzimidazoles : famille qui cible les parties terminales de l'enzyme, 160 composés testés → elles ont une bonne activité inhibitrice et les molécules sont plus petites donc elles ont une meilleure solubilité que les BZD. Des explorations sont en cours.

Ces deux dernières familles de molécules sont des modulateurs allostériques (ce ne sont pas des antagonistes compétitifs, elles n'agissent pas directement sur le site actif l'enzyme).

#### **En parallèle, la création d'un modèle murin pour l'étude :**

Il a fallu créer des modèles de souris surexprimant le gène Cbs pour étudier les conséquences de la surexpression de la CBS, et à la suite, observer les effets d'une potentielle amélioration après l'administration d'un traitement.

On a créé pour cela un nouveau modèle de souris : les **Ts1Yah**. Elles ont été générées par duplications segmentaires (de type Cre-lox) donnant des souris trisomiques sur des segments homologues pour le chromosome 21 portant le gène Cbs. Elles possèdent donc trois copies de la région qui contient de gène Cbs (rappel : le gène Cbs est situé sur le MMU17).

Ensuite, on a caractérisé l'impact du surdosage de Cbs sur les performances cognitives des souris. Trois tests psychométriques ont été utilisés : l'exploration en champ ouvert, la reconnaissance d'un nouvel objet et le labyrinthe en Y. On a noté des déficiences dans ces trois tests, montrant que ce modèle Ts1Yah est déficient pour plusieurs types d'apprentissages et de mémoires (à court terme et à long terme). De plus, ces résultats étaient en accord avec les mesures électrophysiologiques effectuées au niveau du cerveau de ces souris. Puis, on a mesuré le niveau d'expression des gènes dans le cerveau (dans l'hippocampe précisément) par PCR quantitative : Cbs est le gène qui est le plus surexprimé. Mais alors, la surexpression du gène Cbs chez ces souris est-elle la cause des phénotypes cognitifs observés ?

Par la suite, des analyses supplémentaires ont permis de déterminer avec certitude que le surdosage de Cbs est nécessaire pour l'établissement des phénotypes cognitifs.

Ce modèle est donc représentatif de la surexpression de la CBS et peut être utilisé pour tester les inhibiteurs de CBS que l'on a isolé précédemment.

### **Etude d'un inhibiteur de CBS en particulier : l'IJL1691**

Le tableau ci-dessous résume les différents travaux menés sur ce composé (dans la colonne de droite les laboratoires associés au projet ayant réalisés ces analyses).

Activité enzymatique in vitro	NovAlix
Activité in cellulo	NovAlix
Activité biochimique in vivo (plasma, foie, cerveau)	Avogadro
Biodisponibilité, passage dans la circulation	ADME
Passage barrière hémato-encéphalique	ADME
Toxicité	CERB
Manip princeps	ICS-IGBMC

Sources (d'après Henri Bléhaut, 2013)

Les caractéristiques physicochimiques de l'IJL1691 sont : poids moléculaire peu élevé, liposoluble, bonne tolérance, mais manque de solubilité et difficulté de le solubiliser dans son véhicule pour son administration ultérieure.

Puis on a testé la molécule sur des souris contrôles normales. Après administration sous-cutanée, les concentrations plasmatiques étaient élevées et les concentrations dans le cerveau 24h après administration étaient aussi élevées. Le produit a donc franchi la barrière hémato-encéphalique et peut alors agir au niveau du cerveau.

L'étude sur les souris Ts1Yah a pu débuter.

Une cohorte de 48 animaux répartis en 4 groupes (souris normales + véhicule seul) / (Ts1Yah + véhicule seul) / (souris normales + IJL1691 et véhicule) / (Ts1YYah + IJL 1691 et véhicule).

Les doses administrées étaient de 300mg/kg/jour. La durée du traitement était de 21 jours.

Les évaluations sur les souris ont utilisé le test de reconnaissance d'un nouvel objet (NOR) qui mesure la mémoire à court terme des souris. Dans un premier temps on a évalué à J0, J1 et J1+1h : pas d'effet en traitement aigu chez les souris Ts1Yah. Puis on a réalisé ses mêmes tests à J20, J21 et J21+1h : les résultats sont décevants, pas d'effet majeur relevé sur la fonction de mémoire à court terme des souris Tc1Yah.

→Les chercheurs qui ont menés l'étude ont conclu que le traitement chronique par l'IJL1691 n'améliore pas les fonctions cognitives et ils laissent supposer que la molécule n'a peut-être pas d'effet sur l'activité de la CBS.

Au regard de ces résultats, d'autres chercheurs (toujours associés au projet CibleS21) ont effectué des dosages tissulaires de la molécule IJL1691 dans le plasma, le foie et le cerveau (hors cortex préfrontal et hippocampe) de souris Ts1Yah traitées (concentrations mesurées à 24h après la dernière administration du produit, traitement administré en sous-cutané pendant 20 jours à des doses de 300mg/kg/jour).

Résultats rendus :

- de grandes variations des concentrations tissulaires entre les souris traitées,
- de fortes concentrations tissulaires 24h après l'arrêt du traitement,
- accumulation du produit après des administrations répétées,
- de fortes concentrations dans le foie (métabolisme hépatique ? élimination biliaire ?)
- une pharmacocinétique non linéaire du produit.

On a ensuite mesuré l'activité métabolique de l'enzyme par les dosages de deux métabolites, l'homocystéine et la cystathionine, dans le plasma, le foie et le cerveau (hippocampe et cortex préfrontal) chez les mêmes souris traitées précédemment. Les résultats attendus espéraient une diminution de la concentration de la cystathionine chez les souris traitées et une normalisation de la concentration de l'homocystéine chez ces mêmes souris après traitement par l'IJL1691. Conclusion : aucunes différences significatives des rapports de concentrations (ratio cystathionine/homocystéine) n'ont été mesurées chez les groupes sauvages et les Ts1Yah, avec ou sans traitement par l'IJL1691 :

-exemple, activité de l'enzyme dans le plasma :

plasma	CTH/HCY ratio
<b>WT</b>	0.39
<b>WT / Véhicule</b>	0.51
<b>Ts1Yah / Véhicule</b>	0.82
<b>WT / IJL-1691</b>	0.53
<b>Ts1Yah / IJL-1691</b>	0.84

Remarque, on peut remarquer un effet inhibiteur légèrement supérieur de la molécule sur les souris sauvages et les Ts1Yah traitées par rapport au véhicule seul, laissant penser qu'il pourrait y avoir une possible atténuation de l'effet recherché par le véhicule que l'on utilise pour administrer le produit (hypothèse émise par les chercheurs).

-dans le foie et le cerveau (cortex préfrontal et hippocampe) : les ratios étaient équivalents pour tous les groupes (véhicule ou IJL1691).

Conclusion du projet cibleS21 au 5 Juin 2013 : en premier lieu, le produit IJL1691 n'est pas actif mais :

-Les différences mesurées entre les différents groupes sont faibles et très dispersées, il est difficile de conclure dans un sens ou dans l'autre.

-Malgré les précautions prises (doses non toxiques à 300mg/kg/jour), la concentration d'IJL1691 dans les cerveaux des souris transgéniques s'est avérée trop faible pour que l'on puisse observer une activité pharmacologique du produit.

-Des paramètres biochimiques troublant : au niveau du foie, alors que la concentration d'IJL1691 y est très élevée 24 heures après la dernière administration, on n'observe aucun effet du produit sur l'activité de l'enzyme CBS (rapport des concentrations cystathionine/homocystéine).

-D'où des questionnements au niveau : de l'absorption de la molécule, du métabolisme de la molécule, du véhicule employé ? La dose de 300mg/kg trop élevée pour les souris ? Mais une dose plus faible aurait-elle eu des effets inhibiteurs sur l'enzyme ? Un traitement chronique sur 21 jours aurait-il pu stresser les souris et les rendre moins performantes aux tests de reconnaissance d'un nouvel objet ?...

→Du fait de la très grande variabilité de la plupart des résultats et des questions restées sans réponse, l'étude du produit IJL1691 pourrait être abandonnée.

Les perspectives futures pour le projet cibleS21?

-Concernant les toxoflavines : Cette famille est cytotoxique même si elles ont un effet inhibiteur intéressant. De plus elles s'agglomèrent et cela empêche leur entrée dans les cellules→Elles ne seront pas réévaluées.

-Concernant les benzodiazépines : Pour l'IJL1691, d'autres évaluations à faire ? L'IJL1638 a du potentiel sur lequel on pourrait se tourner.

-Concernant les benzimidazoles : Les molécules ont un effet inhibiteur, elles sont bien solubles→Nouvelle piste ?

-Autres suppositions : Continuer la cheminfo, poursuivre le screening aveugle (200 000 molécules ont été testées sur les quelques 3 millions référencées), chercher des ARNi actifs sur l'ARNm de CBS (technique d'interférence par ARN, voir chapitre suivant), trouver des perturbateurs de la structure tétramérique de la CBS, etc.

### ➤ Le gène App et la protéine APP

Un autre gène porté par le chromosome 21 est le gène App connu pour être responsable (avec d'autres gènes probablement), d'une forme familiale précoce d'une neuropathologie de type d'Alzheimer chez une grande partie des patients trisomiques 21 (avec atrophie corticale, formation de plaques amyloïdes et neurodégénérescence dans le cerveau). En effet, à partir de 35 ans une régression intellectuelle de type Alzheimer (tant sur le plan clinique qu'à l'examen anatomopathologique) est fréquemment observée chez les personnes trisomiques 21 et jusqu'à 75% d'entre eux développent cette pathologie à partir de 60 ans (voir chapitre précédant).

Rappelons que le gène App, situé sur la DSCR-1 du chromosome 21, code pour une protéine précurseur amyloïde,  $\beta$ -APP, qui est clivée en dimères amyloïdes qui s'accumulent sous forme de plaques amyloïdes dans le cerveau :

-Chez les souris, ces plaques affecteraient très certainement la plasticité synaptique (inhibition de la LTP et augmentation de la LTD) en impliquant probablement les récepteurs glutamates NMDA [79].

-De plus, ces dimères seraient à l'origine d'une réduction de la densité des épines dendritiques dans l'hippocampe.

Toutes ces altérations seraient les causes des atteintes de la mémoire et de l'apprentissage chez les souris.

Chez l'homme, le degré d'implication du gène App dans la déficience intellectuelle reste encore à définir. Néanmoins, son rôle dans les atteintes du cerveau, évoquées précédemment, chez les personnes trisomiques 21 est certain, **ce qui fait du gène App et de sa protéine  $\beta$ -APP des cibles potentielles pour la recherche thérapeutique de la déficience intellectuelle.**

→Une des stratégies serait donc de viser directement la protéine codée par le gène candidat. Il s'agit dans ce cas d'agir sur la quantité de peptides précurseurs  $\beta$ -amyloïdes impliqués dans les altérations du cerveau des malades.

Quels types de traitements sont proposés ?

Nous avons déjà évoqué précédemment les pistes à l'étude dans le chapitre abordant les traitements prévenant la formation des plaques amyloïdes. Notons simplement que de nombreuses pistes thérapeutiques sont à l'étude.

Remarque : On a mis en évidence que la dégénérescence de la BFCN (basal forebrain cholinergic neurons) entraînait des dysfonctionnements cognitifs à la fois chez les malades d'Alzheimer et chez les patients trisomiques 21 (voir chapitre précédent : troubles de la

transmission cholinergique). Par la suite, des chercheurs ont suggéré que la surproduction de  $\beta$ -APP pourrait être en relation avec cette dégénérescence de la voie BFCN en provoquant une diminution du transport rétrograde du facteur de croissance des cellules nerveuses (NGF) : étude menée sur des modèles souris trisomiques Ts65Dn et Ts1Cje [371]. En effet, ils ont montré que la BFCN pouvait être préservée si l'on restaurait le dosage génique de APP, (c'est-à-dire à deux copies du gène App chez les souris au lieu de trois). Cela prouve que la surexpression de la protéine  $\beta$ -APP, causée par l'effet de dosage génique, serait en grande partie responsable de l'anomalie de transport du NGF, et par conséquent, de la dégénérescence de la BFCN causant à terme une neuropathologie de type Alzheimer chez les patients porteurs de la trisomie 21.

→Ce dernier exemple conforte l'idée de cibler la protéine  $\beta$ -APP, qui est surexprimée par l'effet du dosage génique, en l'inhibant par exemple.

#### ➤ **Autres gènes : Sod1, Sim2, Synj1, S100B**

Ces gènes, qui sont présents sur le chromosome 21, et surexprimés dans la trisomie 21, ont intéressé certains chercheurs. Par manque de publications, et manque de recul à leur sujet, nous ne développerons pas sur ces quelques gènes.

→Notons simplement quelques remarques au sujet de Sod1 :

Historiquement, le gène de la superoxyde dismutase, le Sod1, fut le premier gène localisé sur le chromosome 21 et, comme prévu par l'effet de dosage génique, la production de l'enzyme est augmentée dans un rapport 1,5 environ dans la trisomie 21 [372].

Il existe trois isoformes de la superoxyde dismutase ou SOD-1 :

- la Cu/Zn-SOD, localisée dans le cytoplasme des cellules,
- la Mn-SOD, présente dans les mitochondries,
- la SOD extracellulaire, dont le rôle physiologique est mal connu.

La SOD-1 (et plus particulièrement la Cu/Zn-SOD) est une enzyme anti-oxydante qui transforme les ions superoxydes  $O_2^-$  en **peroxyde d'hydrogène** ( $H_2O_2$ ). L'excès de peroxyde d'hydrogène, lié à l'hyperactivité de la SOD-1, est toxique : il provoque des dégradations tissulaires responsables d'un **vieillissement accéléré** par lésions oxydatives des composants cellulaires (lipides membranaires, protéines, ARN, ADN) [373]. En opposition, la SOD-1 participe aussi à la diminution de la concentration intracellulaire en ions superoxydes oxygénés et, par conséquent, l'augmentation de l'activité de l'enzyme peut, dans certain cas, protéger des effets délétères des radicaux libres oxygénés (qui entraînent des cassures de l'ADN et des anomalies chromosomiques) [374].

En analysant les cellules de souris transgéniques pour la Cu/Zn-SOD humaine (souris TgSod1), on a observé de nombreuses perturbations qui semblent relever de l'excès d'activité de l'enzyme, comme par exemple : phénomènes d'apoptose [375], excès de lipoperoxydation, défaut de capture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine (la capture de la choline est normale puisqu'elle passe par un mécanisme actif différents). Des anomalies de la jonction neuromusculaire, voisines de celles observées dans la trisomie 21, sont également présentes chez ces souris (destruction des terminaisons axonales, diminution de la surface synaptique des terminaisons) [22]. D'autres anomalies ont été rapportées aux désordres du métabolisme oxydatif comme la survenue précoce de cataractes [376].

Malgré toutes ces perturbations, l'excès de SOD-1 n'explique pas certaines anomalies importantes observées dans la trisomie 21 (comme les troubles de la plasticité synaptique et des connexions nerveuses). Par exemple, la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine transférase ne diminuent pas mais au contraire augmentent chez les animaux transgéniques pour ce gène [377]. Ce qui empêche d'impliquer entièrement cette enzyme dans les phénotypes cognitifs de la maladie.

→Ainsi il n'y a pas de lien direct entre la surproduction de la SOD-1 et la déficience intellectuelle mais peut-être qu'il y a une combinaison de mécanismes (liés à H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en grande partie), qui découlent de cette suractivité et donc de l'effet du stress oxydatif produit, qui mènent aux perturbations métaboliques citées précédemment.

Aujourd'hui il n'existe pas de traitement qui cible l'activité de l'enzyme. Néanmoins, l'utilisation d'antioxydants (vitamines B, zinc,...) doit être vivement recommandée dans les régimes alimentaires conseillés aux patients trisomiques 21, même si aucun effet clinique significatif sur l'amélioration de l'intelligence, n'est rapporté dans la littérature [377].

Au final, l'activité excessive de la SOD-1 semble être l'une des raisons du vieillissement prématuré des patients trisomiques 21 mais son implication dans les troubles de l'intelligence est vraisemblablement mais moins évidente.

### **Conclusion :**

L'identification de plusieurs gènes, surexprimés dans la trisomie 21 et responsables des phénotypes cognitifs de la maladie, a permis de mieux comprendre les mécanismes biochimiques mis en jeu.

Les caractéristiques des protéines codées par ces gènes « candidats », leurs sites d'action, leurs localisations cellulaires et/ou leur appartenance à des voies de signalisation impliquées dans des fonctions précises, comme par exemple la plasticité synaptique, permettent d'identifier de bonnes cibles pour un traitement de la déficience intellectuelle. Pour évaluer l'effet d'une « normalisation », le meilleur critère reste la démonstration d'un phénotype

résultant de la surexpression dans un modèle de souris, et ces phénotypes sont utilisés comme marqueurs de l'efficacité des stratégies thérapeutiques.

Une autre approche est aujourd'hui possible : agir en amont, c'est-à-dire corriger les quantités des molécules cibles produites en **inhibant la surexpression des gènes**.

### **3.3.3.3. Agir sur les gènes (limiter la production de protéines)**

Les avancées de la recherche et les progrès techniques ont permis d'identifier les anomalies génétiques qui seraient en grande partie responsables de la déficience intellectuelle des personnes porteuses de trisomie 21. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer le lien entre la présence d'un troisième chromosome 21 et le phénotype de la maladie comme par exemple le **déséquilibre du dosage génique** dû à la surexpression d'une région critique du chromosome 21 [129] [134] [27] (seulement certains gènes sont surexprimés). Cependant, le lien entre ces anomalies et la déficience intellectuelle reste à l'heure actuelle encore un peu floue mais le rôle de beaucoup de composants génétiques découverts récemment, qui sont des **petits ARN interférents non codants**, porte un intérêt grandissant.

#### ➤ **La technique d'interférence d'ARN (ARNi)**

##### Introduction :

Ces nouvelles techniques ont montré de grands espoirs pour la recherche dans de nombreux domaines. En effet, l'utilisation de petits ARN interférents pour l'étude de la fonction d'un gène chez les mammifères est devenue, en très peu d'années, un nouvel outil de base utilisé par des biologistes dans diverses disciplines. Avant cela, d'autres techniques destinées à inhiber l'expression d'un gène avaient été mises au point (les plus connues utilisaient par exemple des antisens, des ribosymes, ou des oligonucléotides antisens) [378]. Aujourd'hui, l'interférence par ARN se révèle être plus efficace et plus souple au niveau de la séquence cible et techniquement plus simple à mettre en œuvre, ce qui explique en grande partie sa popularité.

Elle a deux grands intérêts :

- révéler la fonction des gènes chez des organismes pour lesquels le génome a été séquencé,
- outil thérapeutique pour inhiber l'expression d'un gène ciblé.

## Une nouvelle classe d'ARN → les petits ARN interférents :

Il existe différents types d'ARN [378] :

- Les ARN codants. Ils correspondent aux ARN messagers (ARNm) qui ont pour fonction de transmettre le message du gène (qui est sous forme d'ADN dans un premier temps) du noyau vers le cytoplasme.
- Les ARN non-codants. Ils correspondent aux ARN ribosomiques (ARNr) et aux ARN de transfert (ARNt) qui participent au déchiffrement et à la traduction de l'ARNm en protéine. Ce sont aussi les ARNs catalytiques qui contribuent à l'épissage des introns.
- Depuis la fin des années 1990, de nouveaux petits ARN non codants ont été découverts. Il s'agit des ARN interférents (ARNi). Ils ont pour rôle l'inhibition post-transcriptionnelle des gènes.

Un ARN interférent (ARNi) est un acide ribonucléique simple ou double brin dont l'interférence avec un ARN messager (ARNm) spécifique conduit à la dégradation de ce dernier et à la diminution de sa traduction en protéine. Naturellement dans les cellules, des ARNi servent à réguler très finement l'expression du génome. Ces effecteurs naturels sont des microARN interférents (ARNmi) et des petits ARN interférents (ARNsi), transcrits à partir de l'ADN, qui vont reconnaître des ARNm cellulaires (présents dans le cytoplasme) dont ils inhibent leur traduction en protéine.

Le mécanisme d'inhibition est assez complexe, le schéma ci-dessous (figure 25) décrit les différentes étapes [378].

Nous retiendrons que l'ARNi (soit ARNmi, soit ARNsi) va s'associer à un complexe protéique particulier en formant un nouveau complexe appelé RISC (RNA Induced Silencing Complex). C'est sous cette forme qu'il va se fixer à sa cible : l'ARNm. L'inhibition sera due soit à un clivage de l'ARNm, soit à un blocage de la traduction des ARNm en protéines.

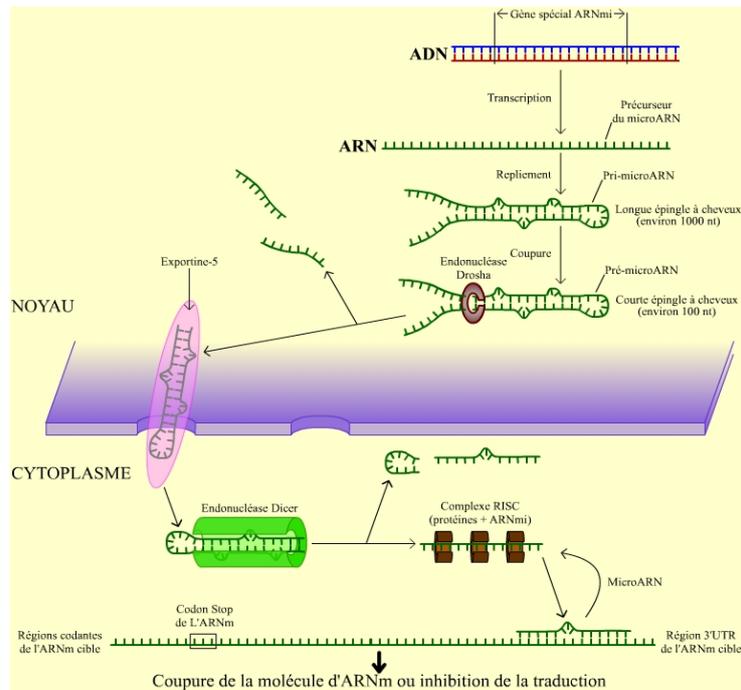


Figure 29 : Mécanisme de l'inhibition des ARNm par les ARNi

Sources (d'après <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/siRNA/mecaction.jpg>)

-en cas d'appariement parfait (avec les ARNsi) : l'ARNm est détruit et il n'y a pas de traduction.

(Remarque : les RISC qui sont à l'origine de cette destruction restent ensuite fonctionnels et peuvent s'attaquer à d'autres ARNm de même spécificité).

-en cas d'appariement imparfait (avec les ARNm) : il y a un barrage au moment de la traduction de l'ARNm.

→ Les ARNi réduisent donc les **gènes au silence** en agissant au **stade post-transcriptionnel**.

Cette découverte a permis de développer des ARNi, puissants outils pour disséquer la fonction des gènes, et pour l'avenir en corriger l'expression pathologique. Ainsi, l'utilisation de cette nouvelle classe de petits ARN est l'une des **nouvelles stratégies prometteuses** pour le traitement de la trisomie 21.

Une expérience ciblant le transcrite de Dyrk1A est un bon exemple [306] :

Cette étude menée en 2008 en Espagne, a testé la thérapie génique sur le gène Dyrk1A et a démontré une atténuation significative des altérations motrices de souris transgéniques pour ce gène (TgDyrk1A). Les chercheurs ont utilisé des modèles murins trisomiques pour le gène Dyrk1A en se basant sur le postulat initial de la contribution de la surexpression de Dyrk1A dans les anomalies motrices et les déficits cognitifs chez ces individus. Ils ont donc évalué si les déficits fonctionnels du système nerveux central pouvaient être corrigés par l'administration, dans le striatum des souris, d'un inhibiteur d'un vecteur viral modifié pour

délivrer un ARNi provoquant la destruction d'une partie de l'ARNm codant pour la protéine DYRK1A (un adéno associé-virus de type 2 ou AAVvsDyrk1A). Le vecteur a pu infecter les cellules nerveuses et l'ARNi a inhibé spécifiquement sa cible. Précisons que cette technique de thérapie génique utilisant un vecteur viral est dépourvue de toxicité.

Les résultats ont montré d'une part qu'il y avait une normalisation des niveaux de la protéine DYRK1A dans le striatum des souris traitées ; et d'autre part, les tests comportementaux sur ces souris, ont montré une significative correction des anomalies de la coordination motrice (observées en plaçant les animaux sur un tapis roulant couplé à un dispositif électrique).

→ Tout cela démontre que l'administration d'un ARNi, dans le striatum des souris TgDyrk1A, permet la normalisation de l'expression du gène Dyrk1A et améliore les déficits cognitifs moteurs. Cela légitime la technique d'interférence par ARN comme outil potentiel pour le traitement de la déficience intellectuelle chez l'homme.

#### Conclusion :

La thérapie par ARNi soulève de grands espoirs, mais des obstacles demeurent à différents niveaux :

- leur faire gagner les cellules cibles et de leur faire franchir les membranes cellulaires,
- vérifier leur absence de toxicité,
- estimer leur stabilité et donc les doses à administrer,
- s'assurer de leur spécificité.

Malgré cela, cette technique innovante est peut-être à la base de l'élaboration d'une nouvelle classe de médicaments. A terme, ces médicaments pourraient traiter la déficience intellectuelle de la trisomie 21. Les espoirs sont très grands.

Remarque : Des essais chez la souris sont menés dans le traitement des tumeurs cérébrales. On teste également cette technique sur les cellules in vitro pour le traitement du sida. Enfin, concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) des essais cliniques sont menés chez l'homme (depuis novembre 2004 la thérapie par ARNi est en test clinique de phase I chez l'homme aux Etats-Unis). Pour ces trois pathologies les résultats sont très prometteurs [378].

➤ **De nouvelles pistes pour le traitement de la trisomie 21 : agir sur certains microARN surexprimés dans la trisomie 21**

Introduction :

Les microARN (ou ARNmi) appartiennent à une classe de petits ARN non codants, contenant 18 à 24 nucléotides tout au plus, qui sont transcrits par divers gènes (en précurseurs pré-ARNmi puis en ARNmi mûres). Chez les mammifères, ils contrôlent l'expression d'environ 30% des gènes codant pour des protéines (en inhibant les ARNm). Des altérations de l'expression (une augmentation par exemple) de certains ARNmi ont été observées dans de nombreuses pathologies chez l'homme [136].

→ Leur découverte a apporté de **nouvelles perspectives** pour l'étude de la déficience intellectuelle [379]. En effet, une étude très récente de Mars 2013, s'est focalisée sur l'analyse de ces petits ARN non codants et sur leurs implications dans certaines maladies avec déficience intellectuelle [136]. Ces chercheurs nous expliquent que durant ces 20 dernières années, les travaux menés sur ces ARNmi ont été très nombreux et les découvertes sont très prometteuses... **Une nouvelle piste pour le traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21 ?**

En 1993, fut découvert un premier petit transcrit ARN, le *lin-4*, lors d'un screening génétique effectué sur des cellules de nématodes (*Caenorhabditis elegans*). Il a ouvert la voie de l'ère des ARNmi. Il faudra attendre l'an 2000 et la découverte d'un second ARNmi, le *let-7*, pour comprendre un peu mieux le rôle de ces composants dans les fonctions de l'organisme et notamment dans la régulation cellulaire et les processus moléculaires [136].

A ce jour, plus de 20 000 ARNmi ont été répertoriées dans des tables : ils correspondent à une grande variété d'organismes comme des mammifères (humain, singes, souris...), des poissons, des plantes, des arthropodes ou encore des virus, et seulement 10% de ces ARNmi sont assimilés à l'espèce humaine (environ 420 selon une étude [135]) : un grand nombre d'entre eux ont été montré comme étant associés au développement et aux fonctions du système nerveux (exemple : différenciation des cellules souches nerveuses, synthèse dendritique, plasticité synaptique, etc.) [380] [381]. Le rôle des ARNmi dans les régulations de l'expression des gènes au niveau des neurones, dans les troubles la mémoire et de l'apprentissage et dans d'autres atteintes neurologiques, a été beaucoup étudié [382] [383].

→ La dernière statistique sur la base ARNmi ([www.mirbase.org](http://www.mirbase.org), décembre 2012), indique qu'il y a 19 précurseurs et 26 ARNmi matures localisés sur le chromosome 21 humain dont 10 sont surexprimés dans le cerveau des individus trisomiques 21 [136]. De plus, des analyses de RT-PCR en temps réel ont montré que seulement 5 d'entre eux sembleraient

être impliqués dans certains phénotypes cognitifs de la trisomie 21 : Il s'agit du **miR-155**, **miR-802**, **miR-125b-2**, **let7-c** et **miR-99a** [384]. (Ils sont surexprimés dans les neurones de l'hippocampe de fœtus trisomiques 21, et dans les modèles de souris Ts65Dn [135]). De nouvelles investigations sur leurs rôles dans les troubles cognitifs observés chez les souris et chez les malades ont donc débuté : identifier **l'impact de ces ARNm sur leurs cibles** (des ARNm spécifiques) et **quels rôles ils ont sur le phénotype de la trisomie 21** [385] [386].

L'hypothèse : la surexpression de ces ARNm a pour résultat une diminution de l'expression de protéines cibles qui jouent un rôle important dans le développement et le fonctionnement du cerveau par exemple [384].

→Par conséquent, **une atténuation de l'expression de ces 5 ARNm particuliers, dans les cellules des malades, serait une stratégie thérapeutique formidable pour le traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21 !**

Ci-dessous une représentation du chromosome 21 humain et du modèle murin Ts65dn montrant la localisation des gènes codant pour les ARNm surexprimés dans la trisomie 21 [135] :

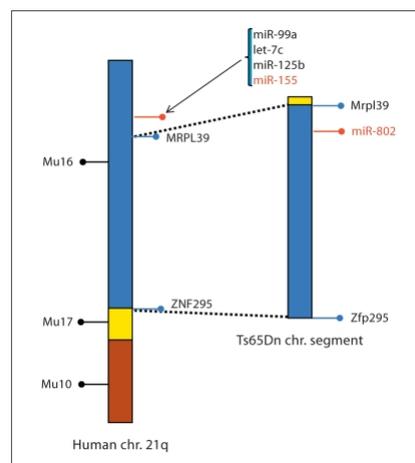


Figure 30 : Localisation des ARNm sur le HSA21 et chez les Ts65Dn  
Sources (

Nous allons donner quelques explications sur chacun d'entre eux :

- Concernant miR-155 et miR-802 :

Chez des modèles animaux, les souris Ts65Dn, la surexpression de miR-155 et de miR-802 est responsable d'une **atteinte de la plasticité synaptique dans l'hippocampe** et d'une **perturbation de la neurogénèse** [387]. En effet, dans cette étude les chercheurs ont montré que le miR-155 et le miR-802 régulent la synthèse d'une protéine MeCP2 qui elle-même joue un rôle important sur l'induction de la différenciation des cellules souches du

cerveau et sur le niveau d'expression d'une autre protéine impliquée dans le développement dendritique (la SIRT1). Ils ont prouvé que la surexpression du miR-155 et du miR-802 (qui agissent sur les ARNm MeCP2) freine la synthèse de la protéine MeCP2 ce qui entraîne des troubles du neurodéveloppement et des **troubles cognitifs chez l'animal**.

Chez l'homme, une diminution des niveaux de la protéine MeCP2 était retrouvée dans différentes maladies du cerveau (syndrome de Rett, syndrome d'Angelman, certaines formes d'autisme) [388] et cette diminution provoquait des **troubles du développement des structures cérébrales** [389].

Pour mesurer les perturbations chez l'homme, on a utilisé des cellules de cervelet, d'hippocampe et de cortex préfrontal provenant d'une banque de tissus et de cerveaux (disponible aux Etats-Unis). Ces cellules ont été prélevées chez des patients trisomiques 21 de différents âges en post-mortum (des cellules de fœtus ont également pu être étudiées). Les résultats des mesures biochimiques ont montré là aussi que la protéine MeCP2 est sous exprimée dans le cerveau [384] (Remarque : ils ont également montré que les protéines Creb-1 et Mef2c, impliquées dans le développement du cerveau, sont elles aussi diminuées).

→ Les chercheurs ont alors pensé qu'une **réduction de l'activité des miR-155 et miR-802** pourrait être une piste thérapeutique cohérente pour restaurer les niveaux de ces protéines dans le cerveau des malades et ainsi **améliorer les troubles cognitifs** qui s'y rapportent :

Des **antagonistes** miR-155 et miR-802 qui ont pour rôle de rendre silencieux ces ARNm ont été injectés dans les cellules de souris Ts65Dn in vivo. Ci-dessous, les résultats montrent que le traitement a permis d'élever les niveaux des protéines [384] :

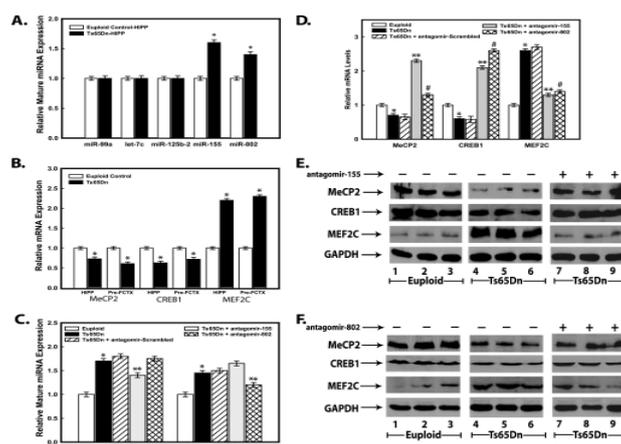


Figure 31 : Les effets des antagonistes miR-155 et miR-802 dans le cerveau des souris Ts65Dn

Sources

Conclusion de l'étude : Cela prouve qu'une **inactivation sélective de certains ARNm dérivés du chromosome 21**, et surexprimés dans la trisomie 21, peut être un nouvel outil thérapeutique pour le traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

- Concernant le miR125b :

Il semblerait être impliqué dans la neuropathologie de la trisomie 21. En effet, l'expression de miR125b est augmentée dans les astrocytes humains trisomiques 21 qui ont subi un stress par IL6 (amplification de l'IL-6 suite à la surexpression de miR125-b). Cela a atténué la croissance des cellules gliales d'une part, et augmenté la synthèse d'une protéine, la CDKN2A, qui est un régulateur négatif de la croissance cellulaire d'autre part. Cette surexpression de miR125b a eu pour conséquence une **dégénérescence des tissus cérébraux** [390].

→Un traitement anti-miR125b a permis d'atténuer les troubles de la croissance cellulaire dans le cerveau en diminuant les taux de la CDKN2A.

De plus, il semble être important pour la différenciation des cellules nerveuses et la formation des branchements dendritiques [391], en agissant sur une protéine particulière, la NR2A, qui joue un rôle sur la LTP et la LTD.

→Ainsi, le rôle du miR125b sur différentes protéines impliquées dans la synaptogénèse et l'atteinte de la LTP, devrait être plus étudié pour tenter une approche thérapeutique à ce niveau.

- Concernant le miR99a et le let-7 :

Le miR99a régule la voie du TGF- $\beta$ , un facteur de croissance des cellules T [392]. Ce dernier est directement impliqué dans la signalisation synaptique.

Le let-7 est grandement exprimé dans l'hippocampe de souris Ts65Dn adultes et semble être en cause dans les processus de pertes neuronales par apoptose [393].

→Des études supplémentaires sur ces deux derniers ARNmi devront être menées pour mieux comprendre leur mode d'action respectif et tenter une approche correctionnelle dans un but thérapeutique.

#### Remarque :

-D'autres ARNmi non dérivés du chromosome 21 (miR214 et miR223) sont surexprimés dans l'hippocampe de souris Ts65Dn adultes mais leur profil de surexpression n'a pas été trouvé chez les individus trisomiques 21 [136].

-Des ARNmi dérivés d'autres chromosomes (donc non surexprimés), mais ciblant les gènes localisés sur le chromosome 21, peuvent aussi contribuer au phénotype de la trisomie 21. Pour le moment le miR199b (dérivé du MMU9) et le miR1246 (dérivé du chromosome 2 humain) sont connus pour agir dans la pathologie de la trisomie 21 par l'intermédiaire du gène Dyrk1A, en induisant une apoptose à travers la voie du NFAT. Et cette signalisation a été impliquée dans la maladie d'Alzheimer. Basées sur des modèles de maladie d'Alzheimer,

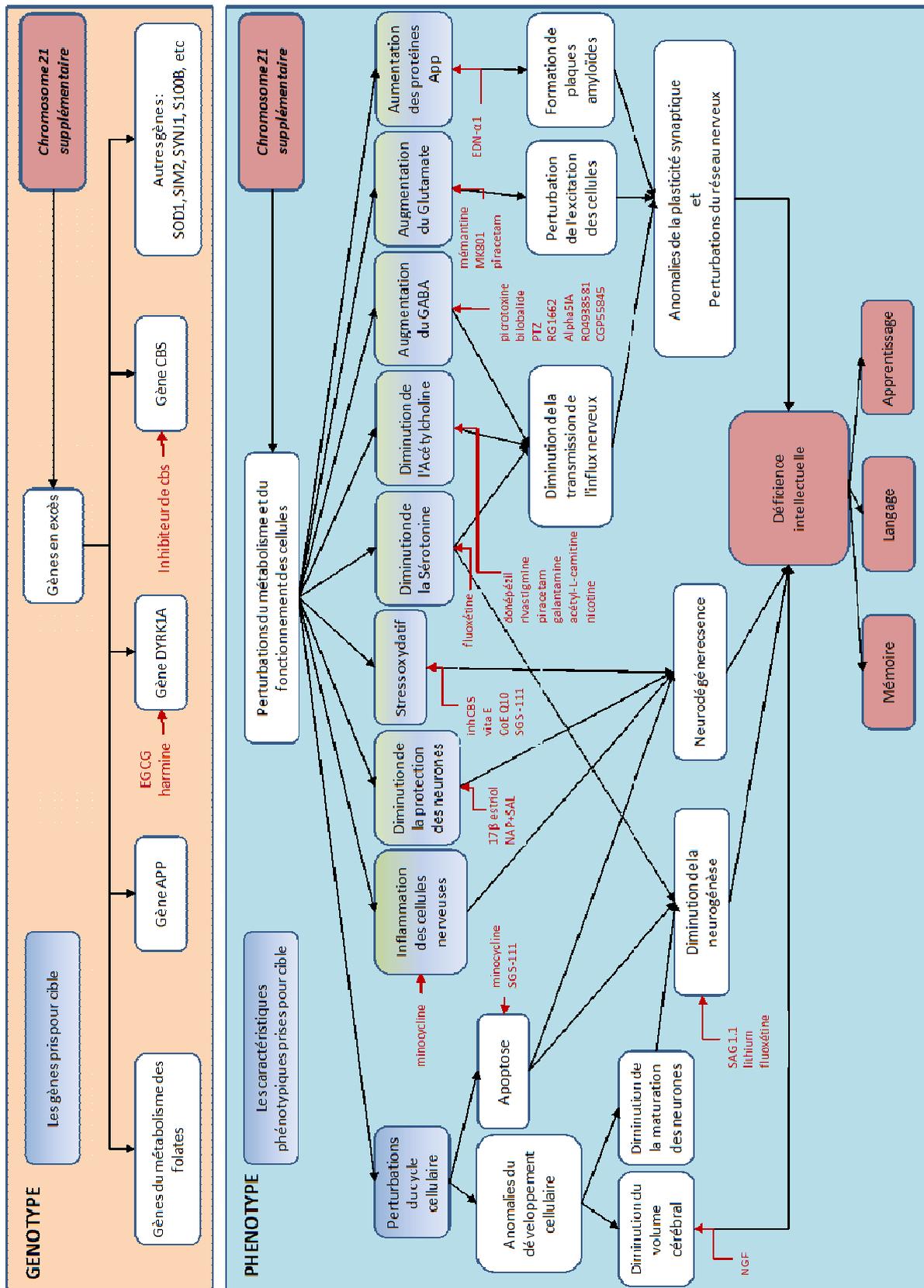
des études futures, à la fois sur miR199b et sur miR1246, pourront fournir des connaissances supplémentaires sur les mécanismes, médiés par ces ARNmi, de la déficience intellectuelle parmi les individus porteurs de trisomie 21 [136].

### **Conclusion :**

La présence d'une troisième copie du chromosome 21 a pour conséquence directe la surexpression d'un certain nombre de gènes du HSA21 (environ 30% des gènes du HSA21). On a vu précédemment que cette dérégulation pouvait aussi agir sur l'expression d'autres gènes situés hors du HSA21. De plus, on vient de mettre en évidence que certains ARNmi du chromosome 21 pouvaient être impliqués la dérégulation des gènes. Au total, un ensemble d'altérations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles participent à la production des phénotypes anormaux observés dans la trisomie 21. Ces anomalies touchent par exemple la différenciation des cellules souches nerveuses, le développement des neurones ou encore la plasticité synaptique (et certainement plus encore).

De récentes études indiquent que les stratégies basées sur la thérapie génique qui consistent à introduire, dans les cellules trisomiques, des petits éléments génétiques (l'interférence ARN) grâce à un vecteur (le plus souvent viral), sont efficaces pour atténuer l'expression des gènes ciblés et corriger les anomalies phénotypiques de la maladie (exemple : restauration de la neurogénèse défectueuse, de la synthèse des cellules gliales, de la plasticité synaptique ou de la perturbation des cycles cellulaires). La thérapie génique est aussi un outil prometteur pour l'identification de gènes candidats (sur le HSA21 ou hors du HSA21) et pour apporter des réponses aux questionnements sur les mécanismes responsables de la déficience intellectuelle. Tous les objectifs sont clairs : à terme on espère la découverte d'un traitement.

### 3.3.4. Bilan des stratégies thérapeutiques actuelles



### **3.4. Conclusion sur le traitement de la déficience intellectuelle de la trisomie 21**

L'espérance de vie des personnes porteuses de la trisomie 21 a considérablement augmenté depuis la découverte de son origine chromosomique, en 1959 [9]. Si à l'heure actuelle les malades ne décèdent plus de leurs pathologies médicales souvent associées, ils restent malheureusement largement dépendants de la société en raison de leur déficience intellectuelle : leur faible autonomie ne leur permet pas de s'assumer pleinement comme une personne considérée comme « normale ».

La recherche sur la trisomie 21 a un objectif principal : le traitement de la déficience intellectuelle. Nous avons vu que des molécules très prometteuses sont déjà étudiées. Elles agissent sur les voies métaboliques perturbées dans ce syndrome. Leur efficacité, démontrée sur des modèles animaux, reste à transposer chez l'homme. Des stratégies innovantes sont testées et les nouvelles perspectives basées sur la thérapie génique notamment, pourraient être une technique intéressante.

Il est essentiel de continuer en parallèle le travail quotidien avec les patients, à savoir l'optimisation de leurs capacités intellectuelles. Cela concerne l'utilisation de compléments alimentaires (vitamines et minéraux), associés à la rééducation dans plusieurs domaines. Nous avons évoqué la psychomotricité et la kinésithérapie, à débiter dès le plus jeune âge, l'orthophonie, outil d'apprentissage majeur pour stimuler l'éveil et le langage, le soutien psychologique, pour favoriser et garantir l'épanouissement du malade tout au long de sa vie. Ces rééducations doivent être associées à un suivi médical réalisé par des personnes spécialisées dans le handicap, au maintien d'un climat familial et socioprofessionnel stable et attentif à la personne et à des règles hygiéno-diététiques équilibrées et raisonnables. Tous ces éléments sont nécessaires pour la prise en charge adaptée de cette déficience intellectuelle chez les patients trisomiques 21. Ces différents abords sont complémentaires et indispensables.

Nous pouvons conclure en notant que les recherches thérapeutiques sont en plein essor, comme en témoigne le nombre d'essai cliniques en cours ou en préparation et la grande variété des publications scientifiques enregistrées sur ce sujet. Les moyens techniques tant au niveau du matériel que des organismes vivants, associés aux connaissances accumulées permettent de penser que beaucoup d'autres stratégies sont à prévoir pour ces prochaines années.

## **CONCLUSION**

La trisomie 21 est une maladie génétique qui a pour principale conséquence une déficience intellectuelle. Elle s'exprime différemment en fonction des personnes atteintes de l'anomalie mais elle reste un handicap majeur pour leur autonomie et leur vie « normale » dans notre société. Supprimer le chromosome 21 surnuméraire est le rêve de tout chercheur travaillant sur cette affection. Bien sûr, les techniques actuelles ne permettent pas de telles prouesses et il semble même impensable que l'on puisse un jour parvenir à modifier le nombre de chromosomes dans l'ensemble des quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain. Alors, à ceux qui se demandent : « Peut-on réellement guérir de la déficience intellectuelle ? Doit-on encore croire en un traitement ? ». Nous répondrons que la recherche est au seuil d'une nouvelle ère. Grâce aux travaux menés depuis plusieurs dizaines d'années sur la pathologie, aidés par les sciences nouvelles performantes, les découvertes récentes sont riches d'espérance. S'il n'est pas encore possible de guérir de la déficience intellectuelle, le dynamisme grandissant des chercheurs et l'ensemble des connaissances réunies donnent raison de croire qu'il devient possible de cibler des mécanismes défectueux d'ordre biochimique et génétique, de créer des molécules thérapeutiques et de tester, chez l'homme, ces stratégies innovantes.

Ce manuscrit fait la synthèse des voies thérapeutiques concernant la trisomie 21. Il peut permettre de répondre aux questionnements des malades, de leur famille et de tous ceux qui cherchent à comprendre la pathologie et qui espèrent une issue profitable. Conçu pour intéresser un ensemble de personnes le plus vaste possible, nous avons essayé de répondre à une problématique initialement posée en introduction. Nous reposons finalement cette interrogation : quand serons-nous capables d'exercer une bonne médecine c'est-à-dire quand serons-nous capables de traiter la déficience intellectuelle des patients porteurs d'une trisomie 21 ?

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Esquirol É. *Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal / par E. Esquirol,...* [En ligne]. [s.l.] : Ch. Savy (Lyon), 1838. Disponible sur : < <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k765874> > (consulté le 21 mai 2013)
- [2] Seguin E. *Traitement moral, hygiène et éducation des idiots et des autres enfants arriérés.* [s.l.] : J.B. Baillière, 1846. 752 p.
- [3] Seguin E. *Idiocy : and its treatment by the physiological method.* [En ligne]. [s.l.] : New York : William Wood & Co., 1866. 476 p. Disponible sur : < <http://archive.org/details/39002086347060.med.yale.edu> > (consulté le 21 mai 2013)
- [4] Darwin C. *L'Origine des espèces.* [s.l.] : Flammarion, 1999. 608 p. ISBN : 2080706853.
- [5] Down J. L. H. « Observations on an ethnic classification of idiots ». *J. Ment. Sci.* 1867. Vol. 13, p. 121-123.
- [6] Penrose. « Maternal age, order of birth and developmental abnormalities ». *J Ment Sci.* 1939. Vol. 85, p. 1141-1150.
- [7] Lejeune J., Gautier M., Turpin R. « Les chromosomes humains en culture de tissus ». *Comptes Rendues Académie Sci.* 26 janvier 1959. n°248, p. 602-603.
- [8] Couturier-Turpin M.-H. « La découverte de la trisomie 21 | La Revue du Praticien ». [s.l.] : [s.n.], 2005. Disponible sur : < <http://www.larevuedupraticien.fr/histoire-de-la-medecine/la-decouverte-de-la-trisomie-21> > (consulté le 21 mai 2013)
- [9] Lejeune J., Gautier M., Turpin R. « Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens ». *Comptes Rendues Académie Sci.* juillet 1959. n°248, p. 1721-1722.
- [10] Hattori M. et al. « The DNA sequence of human chromosome 21 ». *Nature* [En ligne]. 18 mai 2000. Vol. 405, n°6784, p. 311-319. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/35012518> >
- [11] Aït Yahya-Graison E. et al. « Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes ». *Am. J. Hum. Genet.* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 81, n°3, p. 475-491. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1086/520000> >
- [12] Lockstone H. E. et al. « Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain ». *Genomics* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 90, n°6, p. 647-660. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.08.005> >
- [13] *Génétique humaine.* [En ligne]. *Wikipédia.* 8 février 2013. Disponible sur : < [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9n%C3%A9tique\\_humaine&oldid=88537493](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9n%C3%A9tique_humaine&oldid=88537493) > (consulté le 11 février 2013)
- [14] Réthoré M.-O. et al. *Trisomie 21 : Guide à l'usage des familles et de leur entourage.* Bach Editions Médicales. Paris : [s.n.], 2006. 220 p.
- [15] Hassold T., Hunt P. « To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy ». *Nat. Rev. Genet.* [En ligne]. avril 2001. Vol. 2, n°4, p. 280-291. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/35066065> >

- [16]Turleau C., Vekemans M. « [Trisomy 21: fifty years between medicine and science] ». *Médecine Sci. Ms* [En ligne]. mars 2010. Vol. 26, n°3, p. 267-272. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2010263267> >
- [17]Sassone-Corsi P. « Transcriptional checkpoints determining the fate of male germ cells ». *Cell*. 24 janvier 1997. Vol. 88, n°2, p. 163-166.
- [18]Warren A. C. et al. « Evidence for reduced recombination on the nondisjoined chromosomes 21 in Down syndrome ». *Science*. 7 août 1987. Vol. 237, n°4815, p. 652-654.
- [19]Antonarakis S. E. « Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 28 mars 1991. Vol. 324, n°13, p. 872-876. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199103283241302> >
- [20]Terret M. E., Wassmann K. « [Meiotic weakness: the first division] ». *Médecine Sci. Ms* [En ligne]. février 2008. Vol. 24, n°2, p. 197-203. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2008242197> >
- [21]Hassold T., Sherman S. « Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21 ». *Clin. Genet.* février 2000. Vol. 57, n°2, p. 95-100.
- [22]Savage A. R. et al. « Elucidating the mechanisms of paternal non-disjunction of chromosome 21 in humans ». *Hum. Mol. Genet.* août 1998. Vol. 7, n°8, p. 1221-1227.
- [23]Antonarakis S. E. et al. « Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age ». *Nat. Genet.* [En ligne]. février 1993. Vol. 3, n°2, p. 146-150. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1038/ng0293-146> >
- [24]Warburton D. « Biological aging and the etiology of aneuploidy ». *Cytogenet. Genome Res.* [En ligne]. 2005. Vol. 111, n°3-4, p. 266-272. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1159/000086899> >
- [25]Pellestor F., Anahory T., Hamamah S. « Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes ». *Cytogenet. Genome Res.* [En ligne]. 2005. Vol. 111, n°3-4, p. 206-212. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1159/000086891> >
- [26]Alamercery J. *Suivi de la personne porteuse de trisomie 21 tout au long de sa vie*. Thèse d'exercice. Lyon, France : Université Claude Bernard, 2007. 188 p.
- [27]Antonarakis S. E. et al. « Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology ». *Nat. Rev. Genet.* [En ligne]. octobre 2004. Vol. 5, n°10, p. 725-738. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1448> >
- [28]Sherman S. L. et al. « Epidemiology of Down syndrome ». *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* [En ligne]. 2007. Vol. 13, n°3, p. 221-227. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20157> >
- [29]Piazza S. D., Dan B. *Handicaps et déficiences de l'enfant*. [s.l.] : De Boeck Supérieur, 2001. 508 p. ISBN : 2804137392.

- [30] Celeste B., Lauras B. *Le jeune enfant porteur de trisomie 21*. Editions Nathan Université.[s.l.] : Éditions professionnelles du livre, 1998. 1164 p.(Collection fac psychologie).
- [31] Sinet P.-M. *La recherche sur la trisomie 21*. [s.l.] : [s.n.], 1997.
- [32] MacGregor J. T. et al. « "Spontaneous" genetic damage in man: evaluation of interindividual variability, relationship among markers of damage, and influence of nutritional status ». *Mutat. Res.* 9 juin 1997. Vol. 377, n°1, p. 125-135.
- [33] Epstein C. J. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. The McGraw-Hill Companies.[s.l.] : Scriver Charles R, 1995.
- [34] Delabar J. M., Aflalo-Rattenbac R., Créau N. « Developmental defects in trisomy 21 and mouse models ». *ScientificWorldJournal* [En ligne]. 2006. Vol. 6, p. 1945-1964. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2006.322> >
- [35] Vicari S. « Memory development and intellectual disabilities ». *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 Suppl. mai 2004. Vol. 93, n°445, p. 60-63; discussion 63-64.
- [36] Carlesimo G. A., Marotta L., Vicari S. « Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome ». *Neuropsychologia*. janvier 1997. Vol. 35, n°1, p. 71-79.
- [37] Nadel L. « Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective ». *Genes Brain Behav.* juin 2003. Vol. 2, n°3, p. 156-166.
- [38] Oller D. K., Seibert J. M. « Babbling of prelinguistic mentally retarded children ». *Am. J. Ment. Retard. Ajmr.* janvier 1988. Vol. 92, n°4, p. 369-375.
- [39] Steffens M. L. et al. « Vocal development in infants with Down syndrome and infants who are developing normally ». *Am. J. Ment. Retard. Ajmr.* septembre 1992. Vol. 97, n°2, p. 235-246.
- [40] Kanno K., Ikeda Y. « Word-length effect in verbal short-term memory in individuals with Down's syndrome ». *J. Intellect. Disabil. Res. Jidr.* novembre 2002. Vol. 46, n°Pt 8, p. 613-618.
- [41] Næss K.-A. B. et al. « Language and verbal short-term memory skills in children with Down syndrome: a meta-analytic review ». *Res. Dev. Disabil.* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 32, n°6, p. 2225-2234. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.014> >
- [42] Rondal J. A. « Cases of exceptional language in mental retardation and Down syndrome: explanatory perspectives ». *Downs Syndr. Res. Pr. J. Sarah Duffen Cent. Univ. Portsm.* 1998. Vol. 5, n°1, p. 1-15.
- [43] Lanfranchi S., Cornoldi C., Vianello R. « Verbal and visuospatial working memory deficits in children with Down syndrome ». *Am. J. Ment. Retard. Ajmr* [En ligne]. novembre 2004. Vol. 109, n°6, p. 456-466. Disponible sur [http://dx.doi.org/10.1352/0895-8017\(2004\)109<456:VAVWMD>2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1352/0895-8017(2004)109<456:VAVWMD>2.0.CO;2) >
- [44] Brown J. H. et al. « Spatial representation and attention in toddlers with Williams syndrome and Down syndrome ». *Neuropsychologia*. 2003. Vol. 41, n°8, p. 1037-1046.

- [45]Vicari S., Bellucci S., Carlesimo G. A. « Implicit and explicit memory: a functional dissociation in persons with Down syndrome ». *Neuropsychologia*. 2000. Vol. 38, n°3, p. 240-251.
- [46]Vicari S., Bellucci S., Carlesimo G. A. « Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes ». *Dev. Med. Child Neurol.* mai 2005. Vol. 47, n°5, p. 305-311.
- [47]Carlesimo G. A., Marotta L., Vicari S. « Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome ». *Neuropsychologia*. janvier 1997. Vol. 35, n°1, p. 71-79.
- [48]Pennington B. F. et al. « The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction ». *Child Dev.* février 2003. Vol. 74, n°1, p. 75-93.
- [49]Pinter J. D. et al. « Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study ». *Am. J. Psychiatry*. octobre 2001. Vol. 158, n°10, p. 1659-1665.
- [50]Freeman S. B. et al. « Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome ». *Am. J. Med. Genet.* 16 novembre 1998. Vol. 80, n°3, p. 213-217.
- [51]De Rubens Figueroa J. et al. « [Heart malformations in children with Down syndrome] ». *Rev. Española Cardiol.* septembre 2003. Vol. 56, n°9, p. 894-899.
- [52]Sassolas F. et al. « [Genetics and congenital heart diseases] ». *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* novembre 2003. Vol. 96, n°11, p. 1033-1041.
- [53]Källén B., Mastroiacovo P., Robert E. « Major congenital malformations in Down syndrome ». *Am. J. Med. Genet.* [En ligne]. 16 octobre 1996. Vol. 65, n°2, p. 160-166. Disponible sur [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19961016\)65:2<160::AID-AJMG16>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19961016)65:2<160::AID-AJMG16>3.0.CO;2-O)
- [54]McElhinney D. B. et al. « Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome ». *Am. J. Med. Genet.* [En ligne]. 1 décembre 2002. Vol. 113, n°3, p. 238-241. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.10803>
- [55]Menezes M., Puri P. « Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome ». *J. Pediatr. Surg.* [En ligne]. mai 2005. Vol. 40, n°5, p. 810-812. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.01.048>
- [56]Hardy O. et al. « Hypothyroidism in Down syndrome: screening guidelines and testing methodology ». *Am. J. Med. Genet. A.* [En ligne]. 1 février 2004. Vol. 124A, n°4, p. 436-437. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.20356>
- [57]Vis J. C. et al. « Down syndrome: a cardiovascular perspective ». *J. Intellect. Disabil. Res. Jidr* [En ligne]. mai 2009. Vol. 53, n°5, p. 419-425. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2788.2009.01158.x>
- [58]Nagyová A., Sustrová M., Raslová K. « Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's syndrome ». *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov.* 2000. Vol. 49, n°2, p. 227-231.

- [59]De Fréminville B., Nivelon A., Touraine R. *Suivi médical de la personne porteuse de trisomie 21*. deuxième édition. Saint-Etienne : Trisomie 21 France, 2007. 24 p.
- [60]Tüysüz B., Beker D. B. « Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome ». *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992. décembre 2001. Vol. 90, n°12, p. 1389-1393.
- [61]Gibson P. A. et al. « Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades ». *Arch. Dis. Child.* [En ligne]. juin 2005. Vol. 90, n°6, p. 574-578. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.049536> >
- [62]Prasher V. P. « Down syndrome and thyroid disorders: a review ». *Downs Syndr. Res. Pr. J. Sarah Duffen Cent. Univ. Portsm.* août 1999. Vol. 6, n°1, p. 25-42.
- [63]Karlsson B. et al. « Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity ». *Arch. Dis. Child.* septembre 1998. Vol. 79, n°3, p. 242-245.
- [64]Shott S. R. « Down syndrome: common otolaryngologic manifestations ». *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* [En ligne]. 15 août 2006. Vol. 142C, n°3, p. 131-140. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30095> >
- [65]Carnicer J. et al. « Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome ». *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* mars 2001. Vol. 13, n°3, p. 263-267.
- [66]Satgé D. et al. « A tumor profile in Down syndrome ». *Am. J. Med. Genet.* 7 juillet 1998. Vol. 78, n°3, p. 207-216.
- [67]Lange B. « The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome ». *Br. J. Haematol.* septembre 2000. Vol. 110, n°3, p. 512-524.
- [68]Stafstrom C. E., Konkol R. J. « Infantile spasms in children with Down syndrome ». *Dev. Med. Child Neurol.* juillet 1994. Vol. 36, n°7, p. 576-585.
- [69]Bittles A. H. et al. « The four ages of Down syndrome ». *Eur. J. Public Health* [En ligne]. avril 2007. Vol. 17, n°2, p. 221-225. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckl103> >
- [70]Bittles A. H., Glasson E. J. « Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome ». *Dev. Med. Child Neurol.* avril 2004. Vol. 46, n°4, p. 282-286.
- [71]Glasson E. J. et al. « The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling ». *Clin. Genet.* novembre 2002. Vol. 62, n°5, p. 390-393.
- [72]Roizen N. J., Patterson D. « Down's syndrome ». *Lancet* [En ligne]. 12 avril 2003. Vol. 361, n°9365, p. 1281-1289. Disponible sur [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X) >
- [73]Esbensen A. J., Seltzer M. M., Krauss M. W. « Stability and change in health, functional abilities, and behavior problems among adults with and without Down syndrome ». *Am. J. Ment. Retard. Ajmr* [En ligne]. juillet 2008. Vol. 113, n°4, p. 263-277. Disponible sur [http://dx.doi.org/10.1352/0895-8017\(2008\)113\[263:SACIHF\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1352/0895-8017(2008)113[263:SACIHF]2.0.CO;2) >

- [74]Menéndez M. « Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures ». *Brain Dev.* [En ligne]. juin 2005. Vol. 27, n°4, p. 246-252. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2004.07.008> >
- [75]Cambier J., Masson M., Dehen H. *Abrégés de neurologie 7ème édition*. Collection Masson.[s.l.] : [s.n.], 1994. 599 p.(Collection Masson). ISBN : 2225842604.
- [76]Shukkur E. A. et al. « Mitochondrial dysfunction and tau hyperphosphorylation in Ts1Cje, a mouse model for Down syndrome ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 15 septembre 2006. Vol. 15, n°18, p. 2752-2762. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddl211> >
- [77]Jones E. L. et al. « Amyloid beta concentrations in older people with Down syndrome and dementia ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 20 février 2009. Vol. 451, n°2, p. 162-164. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.12.030> >
- [78]Gasparini L., Dityatev A. « Beta-amyloid and glutamate receptors ». *Exp. Neurol.* [En ligne]. juillet 2008. Vol. 212, n°1, p. 1-4. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.03.005> >
- [79]Shankar G. M. et al. « Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory ». *Nat. Med.* [En ligne]. août 2008. Vol. 14, n°8, p. 837-842. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1038/nm1782> >
- [80]Fischer D. F. et al. « Activation of the Notch pathway in Down syndrome: cross-talk of Notch and APP ». *Faseb J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* [En ligne]. septembre 2005. Vol. 19, n°11, p. 1451-1458. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1096/fj.04-3395.com> >
- [81]Liu F. et al. « Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome ». *Faseb J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* [En ligne]. septembre 2008. Vol. 22, n°9, p. 3224-3233. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1096/fj.07-104539> >
- [82]Zigman W. B., Lott I. T. « Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk ». *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* [En ligne]. 2007. Vol. 13, n°3, p. 237-246. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20163> >
- [83]Contestabile A., Benfenati F., Gasparini L. « Communication breaks-Down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome ». *Prog. Neurobiol.* [En ligne]. mai 2010. Vol. 91, n°1, p. 1-22. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.01.003> >
- [84]Ross M. H., Galaburda A. M., Kemper T. L. « Down's syndrome: is there a decreased population of neurons? » *Neurology*. juillet 1984. Vol. 34, n°7, p. 909-916.
- [85]Guihard-Costa A.-M. et al. « Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21 ». *Pediatr. Res.* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 59, n°1, p. 33-38. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1203/01.pdr.0000190580.88391.9a> >
- [86]Winter T. C. et al. « Cerebellar and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21: usefulness as combined US markers ». *Radiology*. février 2000. Vol. 214, n°2, p. 533-538.

- [87]Wisniewski K. E. « Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis ». *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1990. Vol. 7, p. 274-281.
- [88]Kesslak J. P. et al. « Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome ». *Neurology.* juin 1994. Vol. 44, n°6, p. 1039-1045.
- [89]Guidi S. et al. « Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome ». *Brain Pathol. Zurich Switz.* [En ligne]. avril 2008. Vol. 18, n°2, p. 180-197. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00113.x> >
- [90]Konczak J., Timmann D. « The effect of damage to the cerebellum on sensorimotor and cognitive function in children and adolescents ». *Neurosci. Biobehav. Rev.* [En ligne]. 2007. Vol. 31, n°8, p. 1101-1113. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.014> >
- [91]Strick P. L., Dum R. P., Fiez J. A. « Cerebellum and nonmotor function ». *Annu. Rev. Neurosci.* [En ligne]. 2009. Vol. 32, p. 413-434. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606> >
- [92]Becker L. E., Armstrong D. L., Chan F. « Dendritic atrophy in children with Down's syndrome ». *Ann. Neurol.* [En ligne]. octobre 1986. Vol. 20, n°4, p. 520-526. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410200413> >
- [93]Guidi S. et al. « Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome ». *Brain Pathol. Zurich Switz.* [En ligne]. avril 2008. Vol. 18, n°2, p. 180-197. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00113.x> >
- [94]Contestabile A. et al. « Cell cycle alteration and decreased cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus and in the neocortical germinal matrix of fetuses with Down syndrome and in Ts65Dn mice ». *Hippocampus* [En ligne]. 2007. Vol. 17, n°8, p. 665-678. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20308> >
- [95]Whittle N. et al. « Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development ». *Pediatrics* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 120, n°6, p. e1465-1471. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-3448> >
- [96]Durand-Zaleski I., Bastuji-Garin S. « [Evaluation of diagnostic or screening procedures. Validity of tests, sensitivity, specificity, predictive values. Definition and indications for mass screening] ». *Rev. Prat.* 15 mai 2000. Vol. 50, n°10, p. 1155-1158.
- [97]Benn P. A. « Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. general principles and second trimester testing ». *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* septembre 2002. Vol. 323, n°1-2, p. 1-16.
- [98]Jemmali M. et al. « [Nuchal translucency: screening for chromosomal abnormalities and congenital malformations. Multicenter study] ». *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* octobre 1999. Vol. 28, n°6, p. 538-543.

- [99] Nicolaidis K. H., Brizot M. L., Snijders R. J. « Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy ». *Br. J. Obstet. Gynaecol.* septembre 1994. Vol. 101, n°9, p. 782-786.
- [100] Herman A. et al. « Utilization of the nuchal translucency image-scoring method during training of new examiners ». *Fetal Diagn. Ther.* [En ligne]. août 1999. Vol. 14, n°4, p. 234-239. Disponible sur <http://dx.doi.org/20928> >
- [101] Cuzin C. *Information aux femmes enceintes sur le dépistage prénatal de la trisomie 21*. Lille 2 : Faculté de Médecine Henri Warembourg, 2011. 89 p.
- [102] Jauzein. « Les marqueurs sériques utilisés dans le dépistage de la trisomie 21 — Accès ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur [http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/depistage\\_trisomie21/Points/points\\_marqueurs\\_seriques](http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/sante/epidemiologie/depistage_trisomie21/Points/points_marqueurs_seriques) > (consulté le 4 décembre 2012)
- [103] Cuckle H., Lilford R., Jones R. « Maternal serum screening for Down syndrome before 15 weeks ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* mars 1994. Vol. 170, n°3, p. 959.
- [104] Macri J. N. et al. « First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome ». *Prenat. Diagn.* juillet 1993. Vol. 13, n°7, p. 557-562.
- [105] Kristensen T. et al. « Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA ». *Biochemistry (Mosc.)*. 15 février 1994. Vol. 33, n°6, p. 1592-1598.
- [106] Brambati B. et al. « Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype ». *Br. J. Obstet. Gynaecol.* avril 1993. Vol. 100, n°4, p. 324-326.
- [107] Simon-Bouy B., Royère D., Levy P. « [Sounding board. First trimester Down syndrome screening in France] ». *Rev. Prat.* décembre 2012. Vol. 62, n°10, p. 1340-1344.
- [108] Code de la Santé Publique. *Arrêté relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte, à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal in utero*. [s.l.] : [s.n.], 2009.
- [109] Wald N. J. et al. « Antenatal screening for Down's syndrome ». *Heal. Technol. Assess. Winch. Engl.* 1998. Vol. 2, n°1, p. i-iv, 1-112.
- [110] Tabor A., Alfirevic Z. « Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques ». *Fetal Diagn. Ther.* [En ligne]. 2010. Vol. 27, n°1, p. 1-7. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1159/000271995> >
- [111] Antsaklis A. et al. « Genetic amniocentesis in women 20-34 years old: associated risks ». *Prenat. Diagn.* mars 2000. Vol. 20, n°3, p. 247-250.
- [112] Tabor A., Alfirevic Z. « Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques ». *Fetal Diagn. Ther.* [En ligne]. 2010. Vol. 27, n°1, p. 1-7. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1159/000271995> >

- [113] Alfirevic Z., Neilson J. P. « Antenatal screening for Down's syndrome ». *BMJ* [En ligne]. 9 octobre 2004. Vol. 329, n°7470, p. 811-812. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7470.811> >
- [114] Salomon L.-J. « [Diagnosis of trisomy 21: a simple blood test?] ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. février 2013. Vol. 41, n°2, p. 77-79. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.12.015> >
- [115] Bianchi D. W. et al. « Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study ». *Prenat. Diagn.* [En ligne]. juillet 2002. Vol. 22, n°7, p. 609-615. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/pd.347> >
- [116] Bianchi D. W. « From Michael to microarrays: 30 years of studying fetal cells and nucleic acids in maternal blood ». *Prenat. Diagn.* [En ligne]. juillet 2010. Vol. 30, n°7, p. 622-623. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2512> >
- [117] Devaney S. A. et al. « Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis ». *Jama J. Am. Med. Assoc.* [En ligne]. 10 août 2011. Vol. 306, n°6, p. 627-636. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1114> >
- [118] Lo Y. M. et al. « Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum ». *Lancet* [En ligne]. 16 août 1997. Vol. 350, n°9076, p. 485-487. Disponible sur□: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0) >
- [119] Lo Y. M. et al. « Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma ». *Am. J. Hum. Genet.* [En ligne]. janvier 1999. Vol. 64, n°1, p. 218-224. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1086/302205> >
- [120] Flori E. et al. « Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytio-trophoblastic cells. Case report ». *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* [En ligne]. mars 2004. Vol. 19, n°3, p. 723-724. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh117> >
- [121] Guibert J. et al. « Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique ». *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* août 2003. Vol. 18, n°8, p. 1733-1736.
- [122] Costa J.-M. et al. « Fetal expressed gene analysis in maternal blood: a new tool for noninvasive study of the fetus ». *Clin. Chem.* juin 2003. Vol. 49, n°6 Pt 1, p. 981-983.
- [123] Liu F.-M. et al. « Feasibility study of using fetal DNA in maternal plasma for non-invasive prenatal diagnosis ». *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* [En ligne]. 2007. Vol. 86, n°5, p. 535-541. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1080/00016340601159124> >
- [124] Bianchi D. W. et al. « Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing ». *Obstet. Gynecol.* [En ligne]. mai 2012. Vol. 119, n°5, p. 890-901. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824fb482> >
- [125] Sparks A. B. et al. « Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy ». *Prenat. Diagn.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 32, n°1, p. 3-9. Disponible sur□: < <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2922> >

- [126] Sparks A. B. et al. « Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18 ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 206, n°4, p. 319.e1-9. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.030> >
- [127] Chitty L. S. et al. « Noninvasive prenatal testing for aneuploidy-ready for prime time? » *Am. J. Obstet. Gynecol.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 206, n°4, p. 269-275. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.02.021> >
- [128] *Trisomie 21*. [En ligne]. *Wikipédia*. 22 mai 2013. Disponible sur : < <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trisomie&oldid=91815898> > (consulté le 23 mai 2013)
- [129] Delabar J. M. et al. « Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21 ». *Eur. J. Hum. Genet. Ejhg.* 1993. Vol. 1, n°2, p. 114-124.
- [130] Korenberg J. R. et al. « Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype ». *Am. J. Hum. Genet.* août 1990. Vol. 47, n°2, p. 236-246.
- [131] McCormick M. K. et al. « Molecular genetic approach to the characterization of the "Down syndrome region" of chromosome 21 ». *Genomics.* août 1989. Vol. 5, n°2, p. 325-331.
- [132] Rahmani Z. et al. « Down syndrome critical region around D21S55 on proximal 21q22.3 ». *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1990. Vol. 7, p. 98-103.
- [133] Ronan A. et al. « Familial 4.3 Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region ». *J. Med. Genet.* [En ligne]. juillet 2007. Vol. 44, n°7, p. 448-451. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.047373> >
- [134] Antonarakis S. E. et al. « Differential gene expression studies to explore the molecular pathophysiology of Down syndrome ». *Brain Res. Brain Res. Rev.* octobre 2001. Vol. 36, n°2-3, p. 265-274.
- [135] Kuhn D. E. et al. « Human chromosome 21-derived miRNAs are overexpressed in down syndrome brains and hearts ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [En ligne]. 6 juin 2008. Vol. 370, n°3, p. 473-477. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.03.120> >
- [136] Siew W.-H. et al. « MicroRNAs and intellectual disability (ID) in Down syndrome, X-linked ID, and Fragile X syndrome ». *Front. Cell. Neurosci.* [En ligne]. 2013. Vol. 7, p. 41. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2013.00041> >
- [137] Gardiner K., Davisson M. « The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome ». *Genome Biol.* [En ligne]. 4 août 2000. Vol. 1, n°2, p. reviews0002. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2000-1-2-reviews0002> > (consulté le 11 février 2013)
- [138] FitzPatrick D. R. et al. « Transcriptome analysis of human autosomal trisomy ». *Hum. Mol. Genet.* 15 décembre 2002. Vol. 11, n°26, p. 3249-3256.
- [139] Mao R. et al. « Global up-regulation of chromosome 21 gene expression in the developing Down syndrome brain ». *Genomics.* mai 2003. Vol. 81, n°5, p. 457-467.

- [140] Deutsch S. et al. « Gene expression variation and expression quantitative trait mapping of human chromosome 21 genes ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 1 décembre 2005. Vol. 14, n°23, p. 3741-3749. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddi404> >
- [141] Wolvetang E. J. et al. « Overexpression of the chromosome 21 transcription factor Ets2 induces neuronal apoptosis ». *Neurobiol. Dis.* décembre 2003. Vol. 14, n°3, p. 349-356.
- [142] Gardiner K. « Transcriptional dysregulation in Down syndrome: predictions for altered protein complex stoichiometries and post-translational modifications, and consequences for learning/behavior genes ELK, CREB, and the estrogen and glucocorticoid receptors ». *Behav. Genet.* [En ligne]. mai 2006. Vol. 36, n°3, p. 439-453. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10519-006-9051-1> >
- [143] Maréchal D. *Implication de la région Abcg1-U2af1 dans le syndrome de Down : Effets de doses de la région et rôle du gène Cbs dans les défauts de mémorisation.* Neurosciences. Strasbourg : Ecole doctorale Science de la Vie et de la Santé, 2012. 202 p.
- [144] Mégarbané A. et al. « The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome ». *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* [En ligne]. septembre 2009. Vol. 11, n°9, p. 611-616. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c> >
- [145] Gardiner K. et al. « Mouse models of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions ». *Gene.* 30 octobre 2003. Vol. 318, p. 137-147.
- [146] Nikolaienko O. et al. « Human chromosome 21/Down syndrome gene function and pathway database ». *Gene* [En ligne]. 30 décembre 2005. Vol. 364, p. 90-98. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2005.07.019> >
- [147] Reeves R. H. et al. « Genetic linkage in the mouse of genes involved in Down syndrome and Alzheimer's disease in man ». *Brain Res.* septembre 1987. Vol. 388, n°3, p. 215-221.
- [148] Miyabara S., Gropp A., Winking H. « Trisomy 16 in the mouse fetus associated with generalized edema and cardiovascular and urinary tract anomalies ». *Teratology* [En ligne]. juin 1982. Vol. 25, n°3, p. 369-380. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/tera.1420250314> >
- [149] Davisson M. T., Schmidt C., Akeson E. C. « Segmental trisomy of murine chromosome 16: a new model system for studying Down syndrome ». *Prog. Clin. Biol. Res.* 1990. Vol. 360, p. 263-280.
- [150] Olson L. E. et al. « Down syndrome mouse models Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes ». *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* [En ligne]. juillet 2004. Vol. 230, n°3, p. 581-589. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20079> >
- [151] Sago H. et al. « Genetic dissection of region associated with behavioral abnormalities in mouse models for Down syndrome ». *Pediatr. Res.* [En ligne]. novembre 2000. Vol. 48, n°5, p. 606-613. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200011000-00009> >

- [152] Reeves R. H. et al. « A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits ». *Nat. Genet.* [En ligne]. octobre 1995. Vol. 11, n°2, p. 177-184. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/ng1095-177> >
- [153] Reeves R. H. « Down syndrome mouse models are looking up ». *Trends Mol. Med.* [En ligne]. juin 2006. Vol. 12, n°6, p. 237-240. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2006.04.005> >
- [154] Akeson E. C. et al. « Ts65Dn -- localization of the translocation breakpoint and trisomic gene content in a mouse model for Down syndrome ». *Cytogenet. Cell Genet.* [En ligne]. 2001. Vol. 93, n°3-4, p. 270-276. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/56997> >
- [155] Li Z. et al. « Duplication of the entire 22.9 Mb human chromosome 21 syntenic region on mouse chromosome 16 causes cardiovascular and gastrointestinal abnormalities ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 1 juin 2007. Vol. 16, n°11, p. 1359-1366. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddm086> >
- [156] O'Doherty A. et al. « An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes ». *Science* [En ligne]. 23 septembre 2005. Vol. 309, n°5743, p. 2033-2037. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1126/science.1114535> >
- [157] Morice E. et al. « Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tc1 mouse model of Down syndrome ». *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* [En ligne]. juillet 2008. Vol. 15, n°7, p. 492-500. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1101/lm.969608> >
- [158] Yu T. et al. « A mouse model of Down syndrome trisomic for all human chromosome 21 syntenic regions ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 15 juillet 2010. Vol. 19, n°14, p. 2780-2791. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq179> >
- [159] Gardiner K. J. « Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome ». *Trends Pharmacol. Sci.* [En ligne]. février 2010. Vol. 31, n°2, p. 66-73. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2009.10.010> >
- [160] Deyle D. R. et al. « Normal collagen and bone production by gene-targeted human osteogenesis imperfecta iPSCs ». *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 20, n°1, p. 204-213. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2011.209> >
- [161] Lancéart E. « Psychologie de recherche ». In : *quatrième Journée Mondiale de la Trisomie 21*. Limoges : AFRT et Fondation Jérôme Lejeune, 2009. p. 79.
- [162] Edgin J. O. et al. « Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome ». *J. Neurodev. Disord.* [En ligne]. 1 septembre 2010. Vol. 2, n°3, p. 149-164. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s11689-010-9054-3> >
- [163] Lockstone H. E. et al. « Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain ». *Genomics* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 90, n°6, p. 647-660. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.08.005> >
- [164] Prandini P. et al. « Natural gene-expression variation in Down syndrome modulates the outcome of gene-dosage imbalance ». *Am. J. Hum. Genet.* [En ligne]. août 2007. Vol. 81, n°2, p. 252-263. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1086/519248> >

- [165] Pueschel S. M. « Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood ». *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1990. Vol. 7, p. 52-56.
- [166] Crissman B. G. et al. « Current perspectives on Down syndrome: selected medical and social issues ». *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 15 août 2006. Vol. 142C, n°3, p. 127-130.
- [167] Hennequin M., Morin C., Feine J. S. « Pain expression and stimulus localisation in individuals with Down's syndrome ». *Lancet.* 2 décembre 2000. Vol. 356, n°9245, p. 1882-1887.
- [168] Hill D. A. et al. « Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome ». *Arch. Intern. Med.* 24 mars 2003. Vol. 163, n°6, p. 705-711.
- [169] De Freminville B. et al. « L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21 ». In : *Médecine Thérapeutique pédiatrie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2007. p. 272-280. Disponible sur : < <http://www.jle.com/fr/revues/medecine/met/e-docs/00/04/31/4C/resume.phtml> > (consulté le 20 mai 2013)
- [170] Rondal J., Buckley S. *Speech and Language Intervention in Down Syndrome.* [s.l.] : Wiley, 2003.
- [171] Robin S. *Diététicienne à l'Institut Jérôme Lejeune, Paris.* 29 mai 2013.
- [172] Lledo P.-M. *Sport et Vie.* janvier 2009.
- [173] Bricout V.-A. et al. « Are hormonal responses to exercise in young men with Down's syndrome related to reduced endurance performance? » *J. Neuroendocrinol.* [En ligne]. mai 2008. Vol. 20, n°5, p. 558-565. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01695.x> >
- [174] Pr Touchon, président du conseil scientifique de la Fédération sur la recherche du cerveau.
- [175] Quadri P. et al. « Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia ». *Am. J. Clin. Nutr.* juillet 2004. Vol. 80, n°1, p. 114-122.
- [176] Malouf M., Grimley E. J., Areosa S. A. « Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia ». *Cochrane Database Syst. Rev. Online* [En ligne]. 2003. n°4, p. CD004514. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004514> >
- [177] Yang-Feng T. L. et al. « Assignment of the human folate transporter gene to chromosome 21q22.3 by somatic cell hybrid analysis and in situ hybridization ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 25 mai 1995. Vol. 210, n°3, p. 874-879.
- [178] Lubec G. et al. « Increased expression of human reduced folate carrier in fetal Down syndrome brain ». *J. Neural Transm. Suppl.* 2003. n°67, p. 95-103.
- [179] Blehaut H. et al. « Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status ». *Plos One* [En ligne]. 2010. Vol. 5, n°1, p. e8394. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008394> >

- [180] Lejeune J. et al. « [Amino acids and trisomy 21] ». *Ann. Génétique*. 1992. Vol. 35, n°1, p. 8-13.
- [181] Guéant J.-L. et al. « Homocysteine and related genetic polymorphisms in Down's syndrome IQ ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* [En ligne]. mai 2005. Vol. 76, n°5, p. 706-709. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.039875> >
- [182] Derksen-Lubsen G., Verkerk P. H. « Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data ». *Pediatr. Res.* [En ligne]. mars 1996. Vol. 39, n°3, p. 561-566. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199603000-00028> >
- [183] Fernández V. et al. « Thyroid hormone-induced oxidative stress in rodents and humans: a comparative view and relation to redox regulation of gene expression ». *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. Cbp* [En ligne]. avril 2006. Vol. 142, n°3-4, p. 231-239. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2005.10.007> >
- [184] Venditti P., Di Meo S. « Thyroid hormone-induced oxidative stress ». *Cell. Mol. Life Sci. Cmls* [En ligne]. février 2006. Vol. 63, n°4, p. 414-434. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-005-5457-9> >
- [185] Erdamar H. et al. « The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status ». *Clin. Chem. Lab. Med. Cclm Fescc* [En ligne]. 2008. Vol. 46, n°7, p. 1004-1010. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2008.183> >
- [186] Santos G. M. et al. « Negative regulation of superoxide dismutase-1 promoter by thyroid hormone ». *Mol. Pharmacol.* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 70, n°3, p. 793-800. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1124/mol.106.025627> >
- [187] Catargi B. et al. « Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement ». *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* décembre 1999. Vol. 9, n°12, p. 1163-1166.
- [188] Diekman M. J. et al. « Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism ». *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. février 2001. Vol. 54, n°2, p. 197-204.
- [189] Hussein W. I. et al. « Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism ». *Ann. Intern. Med.* 7 septembre 1999. Vol. 131, n°5, p. 348-351.
- [190] Luiz D. M., Foxcroft C. D., Stewart R. « The construct validity of the Griffiths Scales of Mental Development ». *Child Care Health Dev.* janvier 2001. Vol. 27, n°1, p. 73-83.
- [191] Lejeune J. « Pathogenesis of mental deficiency in trisomy 21 ». *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 1990. Vol. 7, p. 20-30.
- [192] Salman M. « Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome ». *Eur. J. Paediatr. Neurol. Ejpj Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* 2002. Vol. 6, n°4, p. 213-219.
- [193] Ellis J. M. et al. « Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial ». *BMJ* [En ligne]. 15 mars 2008. Vol. 336,

n°7644, p. 594-597. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39465.544028.AE> >

- [194] Lockrow J. et al. « Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model ». *Exp. Neurol.* [En ligne]. avril 2009. Vol. 216, n°2, p. 278-289. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.021> >
- [195] Shichiri M. et al. «  $\alpha$ -Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome ». *Free Radic. Biol. Med.* [En ligne]. 15 juin 2011. Vol. 50, n°12, p. 1801-1811. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.023> >
- [196] Gasperi M., Castellano A. E. « Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in neurodegenerative diseases ». *J. Endocrinol. Invest.* septembre 2010. Vol. 33, n°8, p. 587-591.
- [197] Annerén G. et al. « Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development ». *Arch. Dis. Child.* avril 1999. Vol. 80, n°4, p. 334-338.
- [198] Myrelid A. et al. « Late effects of early growth hormone treatment in Down syndrome ». *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 [En ligne]. mai 2010. Vol. 99, n°5, p. 763-769. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01679.x> >
- [199] Wishart J. G. et al. « Collaborative learning: comparison of outcomes for typically developing children and children with intellectual disabilities ». *Am. J. Ment. Retard. Ajmr* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 112, n°5, p. 361-374. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1352/0895-8017\(2007\)112\[0361:CLCOOF\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1352/0895-8017(2007)112[0361:CLCOOF]2.0.CO;2) >
- [200] Reeves R. H., Garner C. C. « A year of unprecedented progress in Down syndrome basic research ». *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* [En ligne]. 2007. Vol. 13, n°3, p. 215-220. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20165> >
- [201] Wiseman F. K. et al. « Down syndrome--recent progress and future prospects ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 15 avril 2009. Vol. 18, n°R1, p. R75-83. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddp010> >
- [202] Ming G.-L., Song H. « Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions ». *Neuron* [En ligne]. 26 mai 2011. Vol. 70, n°4, p. 687-702. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001> >
- [203] Contestabile A., Ciani E., Contestabile A. « The place of choline acetyltransferase activity measurement in the "cholinergic hypothesis" of neurodegenerative diseases ». *Neurochem. Res.* [En ligne]. février 2008. Vol. 33, n°2, p. 318-327. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9497-4> >
- [204] Guihard-Costa A.-M. et al. « Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21 ». *Pediatr. Res.* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 59, n°1, p. 33-38. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1203/01.pdr.0000190580.88391.9a> >
- [205] Roper R. J. et al. « Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down [corrected] syndrome mice ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [En ligne]. 31 janvier 2006. Vol. 103, n°5, p. 1452-1456. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0510750103> >

- [206] Currier D. G., Polk R. C., Reeves R. H. « A Sonic hedgehog (Shh) response deficit in trisomic cells may be a common denominator for multiple features of Down syndrome ». *Prog. Brain Res.* [En ligne]. 2012. Vol. 197, p. 223-236. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-54299-1.00011-X> >
- [207] Kempermann G., Kuhn H. G., Gage F. H. « More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment ». *Nature* [En ligne]. 3 avril 1997. Vol. 386, n°6624, p. 493-495. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/386493a0> >
- [208] Santarelli L. et al. « Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants ». *Science* [En ligne]. 8 août 2003. Vol. 301, n°5634, p. 805-809. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1126/science.1083328> >
- [209] Banasr M. et al. « Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone ». *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* [En ligne]. mars 2004. Vol. 29, n°3, p. 450-460. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300320> >
- [210] Clark S. et al. « Fluoxetine rescues deficient neurogenesis in hippocampus of the Ts65Dn mouse model for Down syndrome ». *Exp. Neurol.* [En ligne]. juillet 2006. Vol. 200, n°1, p. 256-261. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.02.005> >
- [211] Contestabile A. et al. « Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice ». *J. Clin. Invest.* [En ligne]. 2 janvier 2013. Vol. 123, n°1, p. 348-361. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1172/JCI64650> >
- [212] Bianchi P. et al. « Lithium restores neurogenesis in the subventricular zone of the Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome ». *Brain Pathol. Zurich Switz.* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 20, n°1, p. 106-118. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00246.x> >
- [213] Huang W. et al. « Brain myo-inositol level is elevated in Ts65Dn mouse and reduced after lithium treatment ». *Neuroreport.* 28 février 2000. Vol. 11, n°3, p. 445-448.
- [214] Baxter L. L. et al. « Discovery and genetic localization of Down syndrome cerebellar phenotypes using the Ts65Dn mouse ». *Hum. Mol. Genet.* 22 janvier 2000. Vol. 9, n°2, p. 195-202.
- [215] Cooper J. D. et al. « Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [En ligne]. 28 août 2001. Vol. 98, n°18, p. 10439-10444. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.181219298> >
- [216] Belichenko P. V. et al. « Synaptic structural abnormalities in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome ». *J. Comp. Neurol.* [En ligne]. 13 décembre 2004. Vol. 480, n°3, p. 281-298. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.20337> >
- [217] Brenneman D. E., Eiden L. E. « Vasoactive intestinal peptide and electrical activity influence neuronal survival ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* février 1986. Vol. 83, n°4, p. 1159-1162.
- [218] Nelson P. G. et al. « Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or

Down syndrome ». *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* [En ligne]. février 2006. Vol. 24, n°1, p. 73-80. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.10.003> >

- [219] Hill J. M. et al. « Vasoactive intestinal peptide in the brain of a mouse model for Down syndrome ». *Exp. Neurol.* septembre 2003. Vol. 183, n°1, p. 56-65.
- [220] Sahir N., Brenneman D. E., Hill J. M. « Neonatal mice of the Down syndrome model, Ts65Dn, exhibit upregulated VIP measures and reduced responsiveness of cortical astrocytes to VIP stimulation ». *J. Mol. Neurosci. Mn* [En ligne]. 2006. Vol. 30, n°3, p. 329-340. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:30:3:329> >
- [221] Hill J. M. et al. « Blockade of VIP during neonatal development induces neuronal damage and increases VIP and VIP receptors in brain ». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 31 octobre 1994. Vol. 739, p. 211-225.
- [222] Wu J. Y. et al. « Neurobehavioral development of neonatal mice following blockade of VIP during the early embryonic period ». *Peptides.* 1997. Vol. 18, n°8, p. 1131-1137.
- [223] Brenneman D. E. et al. « Protective peptides that are orally active and mechanistically nonchiral ». *J. Pharmacol. Exp. Ther.* [En ligne]. juin 2004. Vol. 309, n°3, p. 1190-1197. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.103.063891> >
- [224] Toso L. et al. « Prevention of developmental delays in a Down syndrome mouse model ». *Obstet. Gynecol.* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 112, n°6, p. 1242-1251. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818c91dc> >
- [225] Incerti M. et al. « Prenatal treatment prevents learning deficit in Down syndrome model ». *Plos One* [En ligne]. 2012. Vol. 7, n°11, p. e50724. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050724> >
- [226] Busciglio J. et al. « NAP and ADNF-9 protect normal and Down's syndrome cortical neurons from oxidative damage and apoptosis ». *Curr. Pharm. Des.* 2007. Vol. 13, n°11, p. 1091-1098.
- [227] Vink J. et al. « Prenatal NAP+SAL prevents developmental delay in a mouse model of Down syndrome through effects on N-methyl-D-aspartic acid and gamma-aminobutyric acid receptors ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* [En ligne]. mai 2009. Vol. 200, n°5, p. 524.e1-4. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.052> >
- [228] Hunter C. L., Bachman D., Granholm A.-C. « Minocycline prevents cholinergic loss in a mouse model of Down's syndrome ». *Ann. Neurol.* [En ligne]. novembre 2004. Vol. 56, n°5, p. 675-688. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20250> >
- [229] Blum D. et al. « Clinical potential of minocycline for neurodegenerative disorders ». *Neurobiol. Dis.* [En ligne]. décembre 2004. Vol. 17, n°3, p. 359-366. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2004.07.012> >
- [230] Kim H.-S., Suh Y.-H. « Minocycline and neurodegenerative diseases ». *Behav. Brain Res.* [En ligne]. 23 janvier 2009. Vol. 196, n°2, p. 168-179. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.040> >
- [231] Bialowas-McGoey L. A., Lesicka A., Whitaker-Azmitia P. M. « Vitamin E increases S100B-mediated microglial activation in an S100B-overexpressing mouse model of

pathological aging ». *Glia* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 56, n°16, p. 1780-1790. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/glia.20727> >

- [232] Pelsman A. et al. « GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons ». *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* mai 2003. Vol. 21, n°3, p. 117-124.
- [233] Rueda N., Flórez J., Martínez-Cué C. « Effects of chronic administration of SGS-111 during adulthood and during the pre- and post-natal periods on the cognitive deficits of Ts65Dn mice, a model of Down syndrome ». *Behav. Brain Res.* [En ligne]. 9 avril 2008. Vol. 188, n°2, p. 355-367. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2007.11.020> >
- [234] Lott I. T., Dierssen M. « Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome ». *Lancet Neurol.* [En ligne]. juin 2010. Vol. 9, n°6, p. 623-633. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70112-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70112-5) >
- [235] Pennington B. F. et al. « The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction ». *Child Dev.* février 2003. Vol. 74, n°1, p. 75-93.
- [236] Kurt M. A. et al. « Deficits of neuronal density in CA1 and synaptic density in the dentate gyrus, CA3 and CA1, in a mouse model of Down syndrome ». *Brain Res.* [En ligne]. 1 octobre 2004. Vol. 1022, n°1-2, p. 101-109. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.075> >
- [237] Rueda N. et al. « Cell proliferation is reduced in the dentate gyrus of aged but not young Ts65Dn mice, a model of Down syndrome ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 20 mai 2005. Vol. 380, n°1-2, p. 197-201. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.039> >
- [238] Rueda N. et al. « Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome ». *J. Alzheimers Dis. JAD* [En ligne]. 2010. Vol. 21, n°1, p. 277-290. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2010-100240> >
- [239] Korenberg J. R. et al. « Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 24 mai 1994. Vol. 91, n°11, p. 4997-5001.
- [240] Escorihuela R. M. et al. « A behavioral assessment of Ts65Dn mice: a putative Down syndrome model ». *Neurosci. Lett.* 20 octobre 1995. Vol. 199, n°2, p. 143-146.
- [241] Patterson D., Costa A. C. S. « Down syndrome and genetics - a case of linked histories ». *Nat. Rev. Genet.* [En ligne]. février 2005. Vol. 6, n°2, p. 137-147. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1525> >
- [242] Kleschevnikov A. M. et al. « Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* [En ligne]. 15 septembre 2004. Vol. 24, n°37, p. 8153-8160. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1766-04.2004> >
- [243] De la Torre R., Dierssen M. « Therapeutic approaches in the improvement of cognitive performance in Down syndrome: past, present, and future ». *Prog. Brain Res.* [En ligne]. 2012. Vol. 197, p. 1-14. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-54299-1.00001-7> >

- [244] Granholm A. C., Sanders L. A., Crnic L. S. « Loss of cholinergic phenotype in basal forebrain coincides with cognitive decline in a mouse model of Down's syndrome ». *Exp. Neurol.* [En ligne]. février 2000. Vol. 161, n°2, p. 647-663. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1999.7289> >
- [245] Lott I. T. et al. « Down syndrome and Alzheimer disease: response to donepezil ». *Arch. Neurol.* juillet 2002. Vol. 59, n°7, p. 1133-1136.
- [246] Prasher V. P. « Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population ». *Int. J. Geriatr. Psychiatry* [En ligne]. juin 2004. Vol. 19, n°6, p. 509-515. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1077> >
- [247] Prasher V. P., Huxley A., Haque M. S. « A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease--pilot study ». *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* mars 2002. Vol. 17, n°3, p. 270-278.
- [248] Heller J. H. et al. « Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: a preliminary 24-week open trial ». *Am. J. Med. Genet. A.* [En ligne]. 15 janvier 2003. Vol. 116A, n°2, p. 111-116. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.10074> >
- [249] Fernandez F. et al. « Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome ». *Nat. Neurosci.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 10, n°4, p. 411-413. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nn1860> >
- [250] Kishnani P. S. et al. « Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10-17 ». *Am. J. Med. Genet. A.* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 152A, n°12, p. 3028-3035. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33730> >
- [251] Spiridigliozzi G. A. et al. « Preliminary study of the safety and efficacy of donepezil hydrochloride in children with Down syndrome: a clinical report series ». *Am. J. Med. Genet. A.* [En ligne]. 1 juillet 2007. Vol. 143A, n°13, p. 1408-1413. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.31790> >
- [252] Rueda N., Flórez J., Martínez-Cué C. « Chronic pentylentetrazole but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 5 mars 2008. Vol. 433, n°1, p. 22-27. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.039> >
- [253] Contestabile A. et al. « Choline acetyltransferase activity at different ages in brain of Ts65Dn mice, an animal model for Down's syndrome and related neurodegenerative diseases ». *J. Neurochem.* [En ligne]. avril 2006. Vol. 97, n°2, p. 515-526. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03769.x> >
- [254] Kondoh T. et al. « Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Int. J. Psychiatry Med.* 2011. Vol. 41, n°1, p. 71-89.
- [255] Heller J. H. et al. « Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: long-term follow-up ». *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 20, n°6, p. 517-520. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2009.0099> >

- [256] Prasher V. P., Fung N., Adams C. « Rivastigmine in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome ». *Int. J. Geriatr. Psychiatry* [En ligne]. mai 2005. Vol. 20, n°5, p. 496-497. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1306> >
- [257] Fodale V. et al. « The cholinergic system in Down's syndrome ». *J. Intellect. Disabil. Joid* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 10, n°3, p. 261-274. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1744629506067615> >
- [258] De Falco F. A. et al. « [Effect of the chronic treatment with L-acetylcarnitine in Down's syndrome] ». *Clin. Ter.* février 1994. Vol. 144, n°2, p. 123-127.
- [259] Pueschel S. M. « The effect of acetyl-L-carnitine administration on persons with Down syndrome ». *Res. Dev. Disabil.* [En ligne]. décembre 2006. Vol. 27, n°6, p. 599-604. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2004.07.009> >
- [260] Seidl R. et al. « Effects of transdermal nicotine on cognitive performance in Down's syndrome ». *Lancet* [En ligne]. 21 octobre 2000. Vol. 356, n°9239, p. 1409-1410. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02848-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02848-8) >
- [261] Bernert G. et al. « Effects of a single transdermal nicotine dose on cognitive performance in adults with Down syndrome ». *J. Neural Transm. Suppl.* 2001. n°61, p. 237-245.
- [262] Simon J. et al. « Analysis of the set of GABA(A) receptor genes in the human genome ». *J. Biol. Chem.* [En ligne]. 1 octobre 2004. Vol. 279, n°40, p. 41422-41435. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M401354200> >
- [263] Bormann J. « The "ABC" of GABA receptors ». *Trends Pharmacol. Sci.* janvier 2000. Vol. 21, n°1, p. 16-19.
- [264] Bowery N. G. et al. « International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid(B) receptors: structure and function ». *Pharmacol. Rev.* juin 2002. Vol. 54, n°2, p. 247-264.
- [265] Johnston G. A. R. et al. « GABA(C) receptors as drug targets ». *Curr. Drug Targets Cns Neurol. Disord.* août 2003. Vol. 2, n°4, p. 260-268.
- [266] Reeves R. H. et al. « A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits ». *Nat. Genet.* [En ligne]. octobre 1995. Vol. 11, n°2, p. 177-184. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/ng1095-177> >
- [267] Demas G. E. et al. « Spatial memory deficits in segmental trisomic Ts65Dn mice ». *Behav. Brain Res.* décembre 1996. Vol. 82, n°1, p. 85-92.
- [268] Best T. K., Siarey R. J., Galdzicki Z. « Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome, exhibits increased GABAB-induced potassium current ». *J. Neurophysiol.* [En ligne]. janvier 2007. Vol. 97, n°1, p. 892-900. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00626.2006> >
- [269] Kurt M. A. et al. « Synaptic deficit in the temporal cortex of partial trisomy 16 (Ts65Dn) mice ». *Brain Res.* 6 mars 2000. Vol. 858, n°1, p. 191-197.

- [270] Kleschevnikov A. M. et al. « Increased efficiency of the GABAA and GABAB receptor-mediated neurotransmission in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome ». *Neurobiol. Dis.* [En ligne]. février 2012. Vol. 45, n°2, p. 683-691. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.009> >
- [271] Belichenko P. V. et al. « Excitatory-inhibitory relationship in the fascia dentata in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome ». *J. Comp. Neurol.* [En ligne]. 1 février 2009. Vol. 512, n°4, p. 453-466. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/cne.21895> >
- [272] Chakrabarti L. et al. « Olig1 and Olig2 triplication causes developmental brain defects in Down syndrome ». *Nat. Neurosci.* [En ligne]. août 2010. Vol. 13, n°8, p. 927-934. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2600> >
- [273] Hanson J. E. et al. « The functional nature of synaptic circuitry is altered in area CA3 of the hippocampus in a mouse model of Down's syndrome ». *J. Physiol.* [En ligne]. 15 février 2007. Vol. 579, n°Pt 1, p. 53-67. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114868> >
- [274] Costa A. C. S., Grybko M. J. « Deficits in hippocampal CA1 LTP induced by TBS but not HFS in the Ts65Dn mouse: a model of Down syndrome ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 15 juillet 2005. Vol. 382, n°3, p. 317-322. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.03.031> >
- [275] Malenka R. C., Nicoll R. A. « Long-term potentiation--a decade of progress? » *Science*. 17 septembre 1999. Vol. 285, n°5435, p. 1870-1874.
- [276] Braudeau J. et al. « Specific targeting of the GABA-A receptor  $\alpha 5$  subtype by a selective inverse agonist restores cognitive deficits in Down syndrome mice ». *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* [En ligne]. août 2011. Vol. 25, n°8, p. 1030-1042. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/0269881111405366> >
- [277] Sur C. et al. « Autoradiographic localization of alpha5 subunit-containing GABAA receptors in rat brain ». *Brain Res.* 20 mars 1999. Vol. 822, n°1-2, p. 265-270.
- [278] Bonin R. P. et al. « Alpha5GABAA receptors regulate the intrinsic excitability of mouse hippocampal pyramidal neurons ». *J. Neurophysiol.* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 98, n°4, p. 2244-2254. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00482.2007> >
- [279] Ballard T. M. et al. « RO4938581, a novel cognitive enhancer acting at GABAA alpha5 subunit-containing receptors ». *Psychopharmacology (Berl.)* [En ligne]. janvier 2009. Vol. 202, n°1-3, p. 207-223. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-008-1357-7> >
- [280] Collinson N. et al. « An inverse agonist selective for alpha5 subunit-containing GABAA receptors improves encoding and recall but not consolidation in the Morris water maze ». *Psychopharmacology (Berl.)* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 188, n°4, p. 619-628. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0361-z> >
- [281] Collinson N. et al. « Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the alpha 5 subunit of the GABAA receptor ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* [En ligne]. 1 juillet 2002. Vol. 22, n°13, p. 5572-5580. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/20026436> >
- [282] Dawson G. R. et al. « An inverse agonist selective for alpha5 subunit-containing GABAA receptors enhances cognition ». *J. Pharmacol. Exp. Ther.* [En ligne]. mars 2006.

Vol. 316, n°3, p. 1335-1345. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.105.092320> >

- [283] Sternfeld F. et al. « Selective, orally active gamma-aminobutyric acidA alpha5 receptor inverse agonists as cognition enhancers ». *J. Med. Chem.* [En ligne]. 22 avril 2004. Vol. 47, n°9, p. 2176-2179. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1021/jm031076j> >
- [284] Nutt D. J. et al. « Blockade of alcohol's amnestic activity in humans by an alpha5 subtype benzodiazepine receptor inverse agonist ». *Neuropharmacology* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 53, n°7, p. 810-820. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.08.008> >
- [285] Pérez-Cremades D. et al. « Alteration of inhibitory circuits in the somatosensory cortex of Ts65Dn mice, a model for Down's syndrome ». *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* [En ligne]. avril 2010. Vol. 117, n°4, p. 445-455. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0376-9> >
- [286] Martínez-Cué C. et al. « Reducing GABAA  $\alpha$ 5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of down syndrome ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* [En ligne]. 27 février 2013. Vol. 33, n°9, p. 3953-3966. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1203-12.2013> >
- [287] Azorsa D. O. et al. « High-content siRNA screening of the kinome identifies kinases involved in Alzheimer's disease-related tau hyperphosphorylation ». *Bmc Genomics* [En ligne]. 2010. Vol. 11, p. 25. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-11-25> >
- [288] Kleschevnikov A. M. et al. « Deficits in cognition and synaptic plasticity in a mouse model of Down syndrome ameliorated by GABAB receptor antagonists ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* [En ligne]. 4 juillet 2012. Vol. 32, n°27, p. 9217-9227. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1673-12.2012> >
- [289] Cooper A. et al. « Trisomy of the G protein-coupled K<sup>+</sup> channel gene, *Kcnj6*, affects reward mechanisms, cognitive functions, and synaptic plasticity in mice ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [En ligne]. 14 février 2012. Vol. 109, n°7, p. 2642-2647. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1109099109> >
- [290] Lieberman D. N., Mody I. « Regulation of NMDA channel function by endogenous Ca<sup>2+</sup>-dependent phosphatase ». *Nature* [En ligne]. 19 mai 1994. Vol. 369, n°6477, p. 235-239. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/369235a0> >
- [291] Siddiqui A. et al. « Molecular responses of the Ts65Dn and Ts1Cje mouse models of Down syndrome to MK-801 ». *Genes Brain Behav.* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 7, n°7, p. 810-820. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00428.x> >
- [292] Kahlem P. et al. « Transcript level alterations reflect gene dosage effects across multiple tissues in a mouse model of down syndrome ». *Genome Res.* [En ligne]. juillet 2004. Vol. 14, n°7, p. 1258-1267. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1101/gr.1951304> >
- [293] Gardiner K. « Predicting pathway perturbations in Down syndrome ». *J. Neural Transm. Suppl.* 2003. n°67, p. 21-37.

- [294] Costa A. C. S., Scott-McKean J. J., Stasko M. R. « Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test ». *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* [En ligne]. juin 2008. Vol. 33, n°7, p. 1624-1632. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1301535> >
- [295] Sonkusare S. K., Kaul C. L., Ramarao P. « Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders--memantine, a new hope ». *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* [En ligne]. janvier 2005. Vol. 51, n°1, p. 1-17. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2004.05.005> >
- [296] Scott-McKean J. J., Costa A. C. S. « Exaggerated NMDA mediated LTD in a mouse model of Down syndrome and pharmacological rescuing by memantine ». *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* [En ligne]. décembre 2011. Vol. 18, n°12, p. 774-778. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1101/lm.024182.111> >
- [297] Mohan M., Bennett C., Carpenter P. K. « Memantine for dementia in people with Down syndrome ». *Cochrane Database Syst. Rev. Online* [En ligne]. 2009. n°1, p. CD007657. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007657> >
- [298] McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. « Memantine for dementia ». *Cochrane Database Syst. Rev. Online* [En ligne]. 2006. n°2, p. CD003154. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5> >
- [299] Herrmann N., Li A., Lanctôt K. « Memantine in dementia: a review of the current evidence ». *Expert Opin. Pharmacother.* [En ligne]. avril 2011. Vol. 12, n°5, p. 787-800. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.558006> >
- [300] Hanney M. et al. « Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». *Lancet* [En ligne]. 11 février 2012. Vol. 379, n°9815, p. 528-536. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61676-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61676-0) >
- [301] Winblad B. « Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses ». *Cns Drug Rev.* 2005. Vol. 11, n°2, p. 169-182.
- [302] Moran T. H. et al. « The effects of piracetam on cognitive performance in a mouse model of Down's syndrome ». *Physiol. Behav.* novembre 2002. Vol. 77, n°2-3, p. 403-409.
- [303] Prinzen C. et al. « Differential gene expression in ADAM10 and mutant ADAM10 transgenic mice ». *Bmc Genomics* [En ligne]. 2009. Vol. 10, p. 66. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-10-66> >
- [304] Fernandez J. W. et al. « EGCG functions through estrogen receptor-mediated activation of ADAM10 in the promotion of non-amyloidogenic processing of APP ». *Febs Lett.* [En ligne]. 8 octobre 2010. Vol. 584, n°19, p. 4259-4267. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2010.09.022> >
- [305] Lee E. B. et al. « Targeting amyloid-beta peptide (Abeta) oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in Abeta precursor protein (APP) transgenic mice ». *J. Biol. Chem.* [En ligne]. 17 février 2006. Vol. 281, n°7, p. 4292-4299. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M511018200> >

- [306] Ortiz-Abalia J. et al. « Targeting Dyrk1A with AAVshRNA attenuates motor alterations in TgDyrk1A, a mouse model of Down syndrome ». *Am. J. Hum. Genet.* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 83, n°4, p. 479-488. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.010> >
- [307] Maccacchini M. L. et al. « Posiphen as a candidate drug to lower CSF amyloid precursor protein, amyloid- $\beta$  peptide and  $\tau$  levels: target engagement, tolerability and pharmacokinetics in humans ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* [En ligne]. septembre 2012. Vol. 83, n°9, p. 894-902. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302589> >
- [308] Li L. B. et al. « Trisomy correction in down syndrome induced pluripotent stem cells ». *Cell Stem Cell* [En ligne]. 2 novembre 2012. Vol. 11, n°5, p. 615-619. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2012.08.004> >
- [309] Hall L. L., Lawrence J. B. « XIST RNA and architecture of the inactive X chromosome: implications for the repeat genome ». *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* [En ligne]. 2010. Vol. 75, p. 345-356. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1101/sqb.2010.75.030> >
- [310] Yamamoto T. et al. « Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6 ». *Am. J. Med. Genet. A.* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 155A, n°1, p. 113-119. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33735> >
- [311] Branchi I. et al. « Transgenic mouse in vivo library of human Down syndrome critical region 1: association between DYRK1A overexpression, brain development abnormalities, and cell cycle protein alteration ». *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* mai 2004. Vol. 63, n°5, p. 429-440.
- [312] Dowjat W. K. et al. « Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 8 février 2007. Vol. 413, n°1, p. 77-81. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.026> >
- [313] Martínez de Lagrán M. et al. « Motor phenotypic alterations in TgDyrk1a transgenic mice implicate DYRK1A in Down syndrome motor dysfunction ». *Neurobiol. Dis.* février 2004. Vol. 15, n°1, p. 132-142.
- [314] Becker W., Joost H. G. « Structural and functional characteristics of Dyrk, a novel subfamily of protein kinases with dual specificity ». *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999. Vol. 62, p. 1-17.
- [315] Laguna A. et al. « The protein kinase DYRK1A regulates caspase-9-mediated apoptosis during retina development ». *Dev. Cell* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 15, n°6, p. 841-853. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2008.10.014> >
- [316] Hämmerle B. et al. « Expression patterns and subcellular localization of the Down syndrome candidate protein MNB/DYRK1A suggest a role in late neuronal differentiation ». *Eur. J. Neurosci.* juin 2003. Vol. 17, n°11, p. 2277-2286.
- [317] Wegiel J. et al. « The role of overexpressed DYRK1A protein in the early onset of neurofibrillary degeneration in Down syndrome ». *Acta Neuropathol. (Berl.)* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 116, n°4, p. 391-407. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-008-0419-6> >

- [318] Wegiel J., Gong C.-X., Hwang Y.-W. « The role of DYRK1A in neurodegenerative diseases ». *Febs J.* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 278, n°2, p. 236-245. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07955.x> >
- [319] Noll C. et al. « DYRK1A, a novel determinant of the methionine-homocysteine cycle in different mouse models overexpressing this Down-syndrome-associated kinase ». *Plos One* [En ligne]. 2009. Vol. 4, n°10, p. e7540. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0007540> >
- [320] Arque G., Casanovas A., Dierssen M. « Dyrk1A is dynamically expressed on subsets of motor neurons and in the neuromuscular junction: possible role in Down syndrome ». *Plos One* [En ligne]. 2013. Vol. 8, n°1, p. e54285. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054285> >
- [321] Dowjat K. et al. « Gene dosage-dependent association of DYRK1A with the cytoskeleton in the brain and lymphocytes of down syndrome patients ». *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* [En ligne]. décembre 2012. Vol. 71, n°12, p. 1100-1112. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e31827733c8> >
- [322] Arron J. R. et al. « NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21 ». *Nature* [En ligne]. 1 juin 2006. Vol. 441, n°7093, p. 595-600. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nature04678> >
- [323] Altafaj X. et al. « Neurodevelopmental delay, motor abnormalities and cognitive deficits in transgenic mice overexpressing Dyrk1A (minibrain), a murine model of Down's syndrome ». *Hum. Mol. Genet.* 1 septembre 2001. Vol. 10, n°18, p. 1915-1923.
- [324] Guimera J. et al. « Human minibrain homologue (MNBH/DYRK1): characterization, alternative splicing, differential tissue expression, and overexpression in Down syndrome ». *Genomics* [En ligne]. 1 mai 1999. Vol. 57, n°3, p. 407-418. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1999.5775> >
- [325] Ferrer I. et al. « Constitutive Dyrk1A is abnormally expressed in Alzheimer disease, Down syndrome, Pick disease, and related transgenic models ». *Neurobiol. Dis.* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 20, n°2, p. 392-400. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2005.03.020> >
- [326] Bléhaut H. et al. *DYRK1A kinase is found in murine and human plasma.* 2011.
- [327] Ishihara K. et al. « Enlarged brain ventricles and impaired neurogenesis in the Ts1Cje and Ts2Cje mouse models of Down syndrome ». *Cereb. Cortex New York N 1991* [En ligne]. mai 2010. Vol. 20, n°5, p. 1131-1143. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhp176> >
- [328] Murdoch J. C. et al. « Down's syndrome: an atheroma-free model? » *Br. Med. J.* 23 juillet 1977. Vol. 2, n°6081, p. 226-228.
- [329] Draheim C. C., Williams D. P., McCubbin J. A. « Prevalence of physical inactivity and recommended physical activity in community-based adults with mental retardation ». *Ment. Retard.* [En ligne]. décembre 2002. Vol. 40, n°6, p. 436-444. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1352/0047-6765\(2002\)040<0436:POPIAR>2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.1352/0047-6765(2002)040<0436:POPIAR>2.0.CO;2) >
- [330] Pogribna M. et al. « Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation ». *Am. J. Hum. Genet.* [En ligne]. juillet 2001. Vol. 69, n°1, p. 88-95. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1086/321262> >

- [331] Guedj F. et al. « DYRK1A: a master regulatory protein controlling brain growth ». *Neurobiol. Dis.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 46, n°1, p. 190-203. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2012.01.007> >
- [332] Tlili A. et al. « BDNF and DYRK1A are variable and inversely correlated in lymphoblastoid cell lines from Down syndrome patients ». *Mol. Neurobiol.* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 46, n°2, p. 297-303. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-012-8284-7> >
- [333] Bain J. et al. « The specificities of protein kinase inhibitors: an update ». *Biochem. J.* [En ligne]. 1 avril 2003. Vol. 371, n°Pt 1, p. 199-204. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20021535> >
- [334] Lepagnol-Bestel A.-M. et al. « DYRK1A interacts with the REST/NRSF-SWI/SNF chromatin remodelling complex to deregulate gene clusters involved in the neuronal phenotypic traits of Down syndrome ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 15 avril 2009. Vol. 18, n°8, p. 1405-1414. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddp047> >
- [335] Guedj F. et al. « Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A ». *Plos One* [En ligne]. 2009. Vol. 4, n°2, p. e4606. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004606> >
- [336] Xie W. et al. « Promotion of neuronal plasticity by (-)-epigallocatechin-3-gallate ». *Neurochem. Res.* [En ligne]. mai 2008. Vol. 33, n°5, p. 776-783. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9494-7> >
- [337] Obregon D. F. et al. « ADAM10 activation is required for green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein ». *J. Biol. Chem.* [En ligne]. 16 juin 2006. Vol. 281, n°24, p. 16419-16427. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M600617200> >
- [338] Englund H. et al. « Increase in beta-amyloid levels in cerebrospinal fluid of children with Down syndrome ». *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* [En ligne]. 2007. Vol. 24, n°5, p. 369-374. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1159/000109215> >
- [339] Fortunato J. J. et al. « Effects of beta-carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: further evidence of antidepressant properties ». *Brain Res. Bull.* [En ligne]. 16 mars 2010. Vol. 81, n°4-5, p. 491-496. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.09.008> >
- [340] Bain J. et al. « The selectivity of protein kinase inhibitors: a further update ». *Biochem. J.* [En ligne]. 15 décembre 2007. Vol. 408, n°3, p. 297-315. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20070797> >
- [341] Frost D. et al. «  $\beta$ -carboline compounds, including harmine, inhibit DYRK1A and tau phosphorylation at multiple Alzheimer's disease-related sites ». *Plos One* [En ligne]. 2011. Vol. 6, n°5, p. e19264. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0019264> >
- [342] Göckler N. et al. « Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation ». *Febs J.* [En ligne]. novembre 2009. Vol. 276, n°21, p. 6324-6337. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07346.x> >
- [343] Lejeune J. « Réflexions sur la débilité de l'intelligence des enfants trisomiques 21 ». *Pontif. Acad. Sci.* 1975. Vol. III, n°9, p. 1-12.

- [344] Ichinohe A. et al. « Cystathionine beta-synthase is enriched in the brains of Down's patients ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [En ligne]. 23 décembre 2005. Vol. 338, n°3, p. 1547-1550. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.118> >
- [345] Chango A. et al. « Métabolisme des substrats monocarbonés et trisomie 21 : analyse de l'impact des polymorphismes génétiques ». *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 25 novembre 2002. Vol. 60, n°6, p. 647-53.
- [346] Gardiner K. et al. « Analysis of human chromosome 21: correlation of physical and cytogenetic maps; gene and CpG island distributions ». *Embo J.* janvier 1990. Vol. 9, n°1, p. 25-34.
- [347] Huang T., Wahlqvist M. L., Li D. « Docosahexaenoic acid decreases plasma homocysteine via regulating enzyme activity and mRNA expression involved in methionine metabolism ». *Nutr. Burbank Los Angeles Cty. Calif* [En ligne]. janvier 2010. Vol. 26, n°1, p. 112-119. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.05.015> >
- [348] Mudd S. H. et al. « Transsulfuration in mammals. Microassays and tissue distributions of three enzymes of the pathway ». *J. Biol. Chem.* novembre 1965. Vol. 240, n°11, p. 4382-4392.
- [349] Chen X., Jhee K.-H., Kruger W. D. « Production of the neuromodulator H<sub>2</sub>S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine ». *J. Biol. Chem.* [En ligne]. 10 décembre 2004. Vol. 279, n°50, p. 52082-52086. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.C400481200> >
- [350] Singh S., Banerjee R. « PLP-dependent H<sub>2</sub>S biogenesis ». *Biochim. Biophys. Acta* [En ligne]. novembre 2011. Vol. 1814, n°11, p. 1518-1527. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.02.004> >
- [351] Mischoulon D., Fava M. « Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence ». *Am. J. Clin. Nutr.* novembre 2002. Vol. 76, n°5, p. 1158S-61S.
- [352] Wu G. et al. « Glutathione metabolism and its implications for health ». *J. Nutr.* mars 2004. Vol. 134, n°3, p. 489-492.
- [353] Wu J.-Y., Prentice H. « Role of taurine in the central nervous system ». *J. Biomed. Sci.* [En ligne]. 2010. Vol. 17 Suppl 1, p. S1. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S1> >
- [354] Gadalla M. M., Snyder S. H. « Hydrogen sulfide as a gasotransmitter ». *J. Neurochem.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 113, n°1, p. 14-26. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06580.x> >
- [355] Infantino V. et al. « Impairment of methyl cycle affects mitochondrial methyl availability and glutathione level in Down's syndrome ». *Mol. Genet. Metab.* [En ligne]. mars 2011. Vol. 102, n°3, p. 378-382. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.166> >
- [356] Kashiwamata S., Greenberg D. M. « Studies on cystathionine synthase of rat liver. Properties of the highly purified enzyme ». *Biochim. Biophys. Acta.* 16 septembre 1970. Vol. 212, n°3, p. 488-500.

- [357] Bao L. et al. « Identification and tissue distribution of human cystathionine beta-synthase mRNA isoforms ». *Arch. Biochem. Biophys.* 1 février 1998. Vol. 350, n°1, p. 95-103.
- [358] Robert K. et al. « Expression of the cystathionine beta synthase (CBS) gene during mouse development and immunolocalization in adult brain ». *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* mars 2003. Vol. 51, n°3, p. 363-371.
- [359] Chadeaux B. et al. « Cystathionine beta synthase: gene dosage effect in trisomy 21 ». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 16 avril 1985. Vol. 128, n°1, p. 40-44.
- [360] Regland B., Gottfries C. G. « Slowed synthesis of DNA and methionine is a pathogenetic mechanism common to dementia in Down's syndrome, AIDS and Alzheimer's disease? » *Med. Hypotheses.* mai 1992. Vol. 38, n°1, p. 11-19.
- [361] TALLAN H. H., MOORE S., STEIN W. H. « L-cystathionine in human brain ». *J. Biol. Chem.* février 1958. Vol. 230, n°2, p. 707-716.
- [362] Olney J. W. et al. « Cysteine-induced brain damage in infant and fetal rodents ». *Brain Res.* 13 octobre 1972. Vol. 45, n°1, p. 309-313.
- [363] Abe K., Kimura H. « The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator ». *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1 février 1996. Vol. 16, n°3, p. 1066-1071.
- [364] Lentz S. R. « Homocysteine and vascular dysfunction ». *Life Sci.* 1997. Vol. 61, n°13, p. 1205-1215.
- [365] Maurer M. et al. « Plasma homocysteine and cardiovascular risk in heart failure with and without cardiorenal syndrome ». *Int. J. Cardiol.* [En ligne]. 14 mai 2010. Vol. 141, n°1, p. 32-38. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.131> >
- [366] Wald D. S., Law M., Morris J. K. « Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis ». *BMJ.* 23 novembre 2002. Vol. 325, n°7374, p. 1202.
- [367] Poddar R. et al. « Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease ». *Circulation.* 5 juin 2001. Vol. 103, n°22, p. 2717-2723.
- [368] Kamoun P. « Mental retardation in Down syndrome: a hydrogen sulfide hypothesis ». *Med. Hypotheses* [En ligne]. septembre 2001. Vol. 57, n°3, p. 389-392. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1054/mehy.2001.1377> >
- [369] Kamoun P. « [H<sub>2</sub>S, a new neuromodulator] ». *Médecine Sci. Ms* [En ligne]. juillet 2004. Vol. 20, n°6-7, p. 697-700. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2004206-7697> >
- [370] Han Y. et al. « Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in recurrent febrile seizures in rats ». *Neurosci. Res.* [En ligne]. octobre 2005. Vol. 53, n°2, p. 216-219. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2005.07.002> >
- [371] Salehi A. et al. « Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration ». *Neuron* [En ligne].

6 juillet 2006. Vol. 51, n°1, p. 29-42. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.022> >

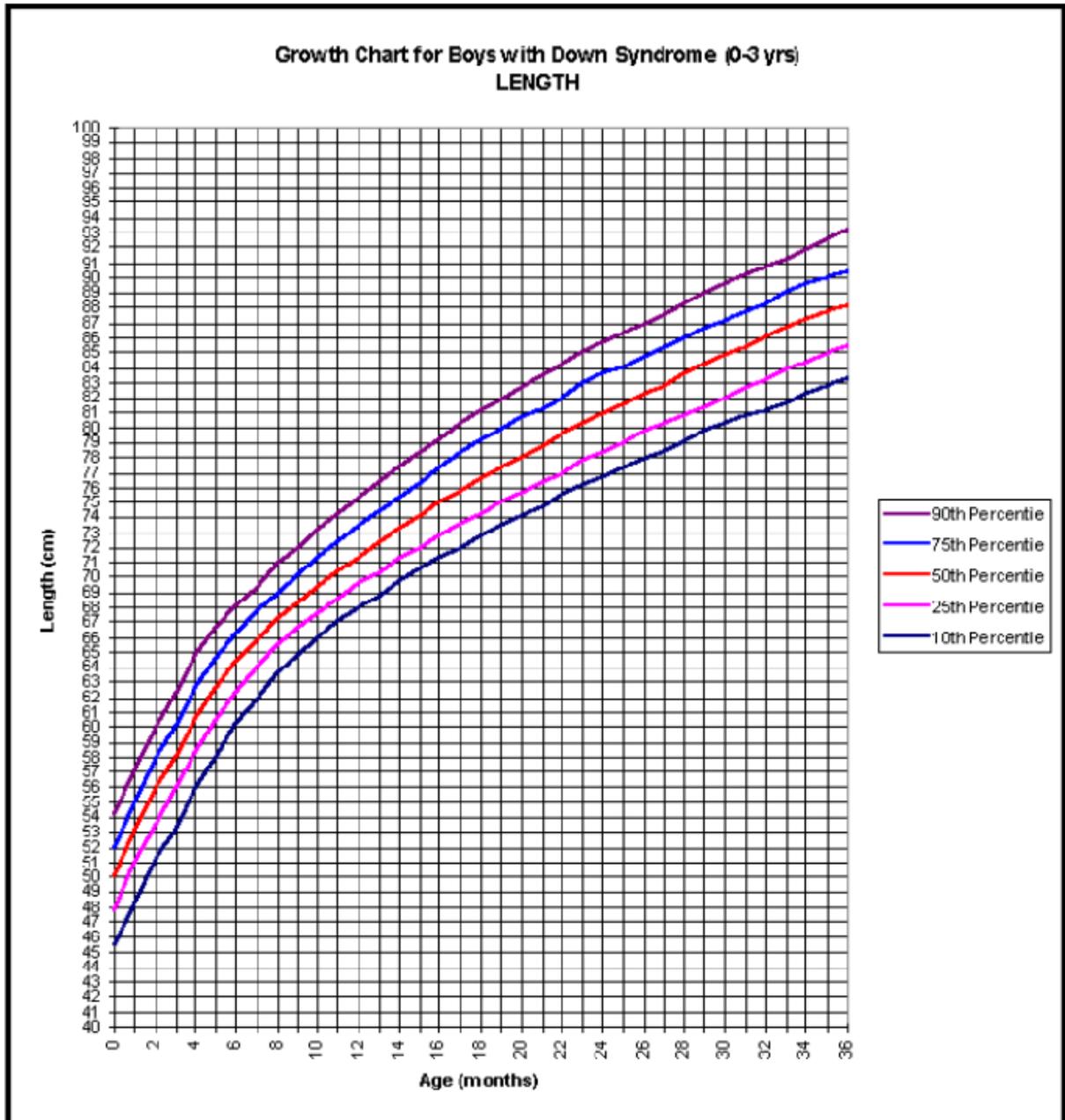
- [372] Sinet P. M. et al. « [Increase of erythrocyte superoxide dismutase activity in trisomy for chromosome 21] ». *Comptes Rendus Hebd. Séances Académie Sci. Série Sci. Nat.* 17 juin 1974. Vol. 278, n°25, p. 3267-3270.
- [373] De Haan J. B. et al. « Reactive oxygen species and their contribution to pathology in Down syndrome ». *Adv. Pharmacol. San Diego Calif.* 1997. Vol. 38, p. 379-402.
- [374] Przedborski S. et al. « Increased superoxide dismutase activity improves survival of cultured postnatal midbrain neurons ». *J. Neurochem.* octobre 1996. Vol. 67, n°4, p. 1383-1392.
- [375] Peled-Kamar M. et al. « Thymic abnormalities and enhanced apoptosis of thymocytes and bone marrow cells in transgenic mice overexpressing Cu/Zn-superoxide dismutase: implications for Down syndrome ». *Embo J.* 16 octobre 1995. Vol. 14, n°20, p. 4985-4993.
- [376] Brás A., Monteiro C., Rueff J. « Oxidative stress in trisomy 21. A possible role in cataractogenesis ». *Ophthalmic Paediatr. Genet.* décembre 1989. Vol. 10, n°4, p. 271-277.
- [377] Antila E., Westermarck T. « On the etiopathogenesis and therapy of Down syndrome ». *Int. J. Dev. Biol.* mars 1989. Vol. 33, n°1, p. 183-188.
- [378] Ibarondo F. « Une nouvelle classe d'ARN : les petits ARN interférents ». *Doss. Pour Sci. Génome Hum. Médecine* [En ligne]. 2005. n°46,. Disponible sur : < <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/siRNA> > (consulté le 20 mai 2013)
- [379] Bartel D. P. « MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function ». *Cell.* 23 janvier 2004. Vol. 116, n°2, p. 281-297.
- [380] Christensen M., Schratt G. M. « microRNA involvement in developmental and functional aspects of the nervous system and in neurological diseases ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 4 décembre 2009. Vol. 466, n°2, p. 55-62. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2009.04.043> >
- [381] Fiore R. et al. « MicroRNA function in the nervous system ». *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* [En ligne]. 2011. Vol. 102, p. 47-100. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415795-8.00004-0> >
- [382] Siegel G., Saba R., Schratt G. « microRNAs in neurons: manifold regulatory roles at the synapse ». *Curr. Opin. Genet. Dev.* [En ligne]. août 2011. Vol. 21, n°4, p. 491-497. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2011.04.008> >
- [383] Konopka W., Schütz G., Kaczmarek L. « The microRNA contribution to learning and memory ». *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* [En ligne]. octobre 2011. Vol. 17, n°5, p. 468-474. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/1073858411411721> >
- [384] Kuhn D. E. et al. « Chromosome 21-derived microRNAs provide an etiological basis for aberrant protein expression in human Down syndrome brains ». *J. Biol. Chem.* [En

- ligne]. 8 janvier 2010. Vol. 285, n°2, p. 1529-1543. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.033407> >
- [385] Sevignani C. et al. « MicroRNA genes are frequently located near mouse cancer susceptibility loci ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [En ligne]. 8 mai 2007. Vol. 104, n°19, p. 8017-8022. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0702177104> >
- [386] Albano F. et al. « Non random distribution of genomic features in breakpoint regions involved in chronic myeloid leukemia cases with variant t(9;22) or additional chromosomal rearrangements ». *Mol. Cancer* [En ligne]. 2010. Vol. 9, p. 120. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1186/1476-4598-9-120> >
- [387] Keck-Wherley J. et al. « Abnormal microRNA expression in Ts65Dn hippocampus and whole blood: contributions to Down syndrome phenotypes ». *Dev. Neurosci.* [En ligne]. 2011. Vol. 33, n°5, p. 451-467. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1159/000330884> >
- [388] Nagarajan R. P. et al. « Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MECP2 promoter methylation ». *Epigenetics Off. J. Dna Methylation Soc.* décembre 2006. Vol. 1, n°4, p. e1-11.
- [389] Samaco R. C. et al. « A partial loss of function allele of methyl-CpG-binding protein 2 predicts a human neurodevelopmental syndrome ». *Hum. Mol. Genet.* [En ligne]. 15 juin 2008. Vol. 17, n°12, p. 1718-1727. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn062> >
- [390] Pogue A. I. et al. « Micro RNA-125b (miRNA-125b) function in astrogliosis and glial cell proliferation ». *Neurosci. Lett.* [En ligne]. 26 mai 2010. Vol. 476, n°1, p. 18-22. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.054> >
- [391] Le M. T. N. et al. « MicroRNA-125b promotes neuronal differentiation in human cells by repressing multiple targets ». *Mol. Cell. Biol.* [En ligne]. octobre 2009. Vol. 29, n°19, p. 5290-5305. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01694-08> >
- [392] Turcatel G. et al. « MIR-99a and MIR-99b Modulate TGF- $\beta$  Induced Epithelial to Mesenchymal Plasticity in Normal Murine Mammary Gland Cells ». *Plos One* [En ligne]. 27 janvier 2012. Vol. 7, n°1,. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031032> > (consulté le 31 mai 2013)
- [393] Lehmann S. M. et al. « An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration ». *Nat. Neurosci.* [En ligne]. juin 2012. Vol. 15, n°6, p. 827-835. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3113> >

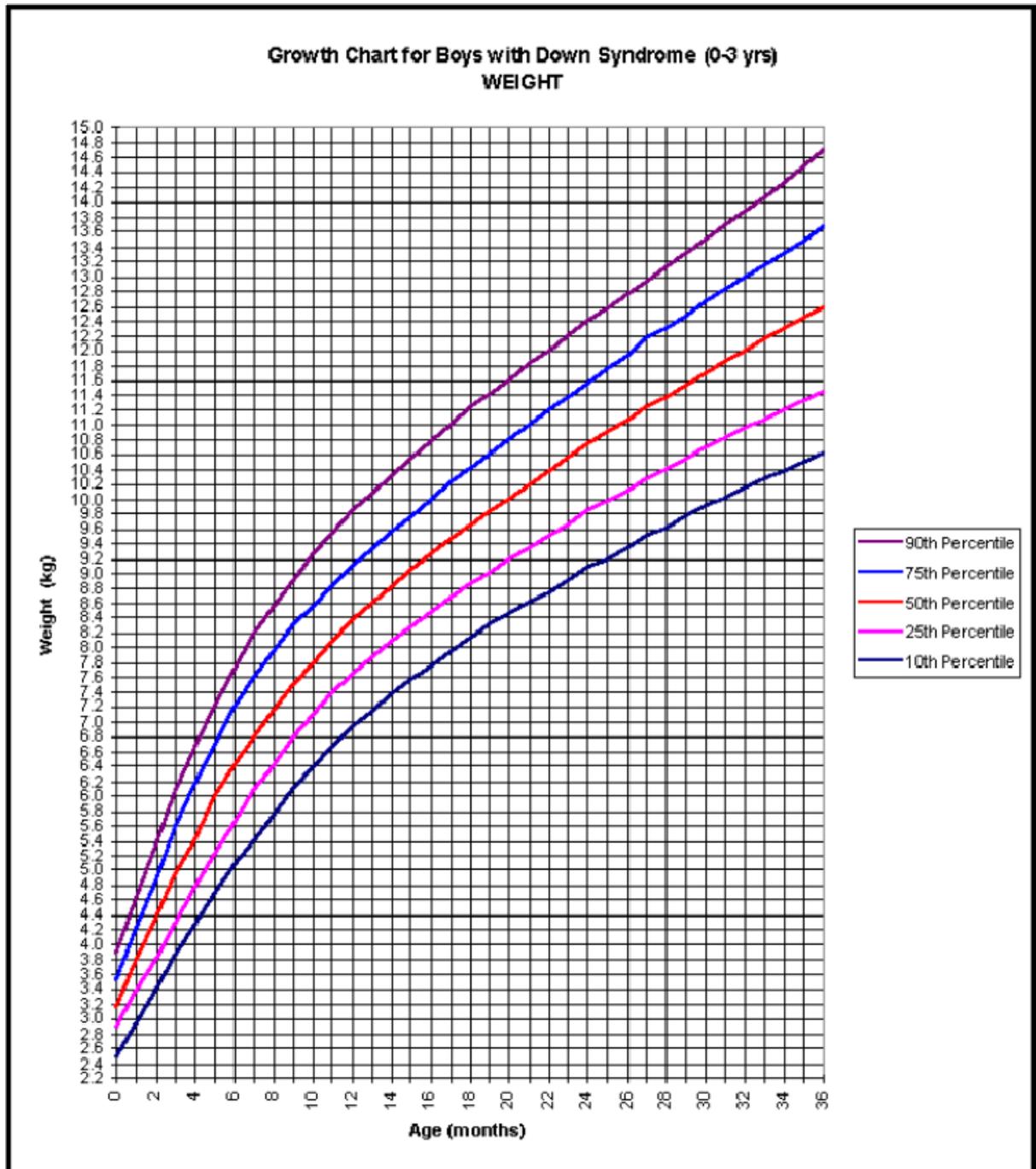
## **ANNEXES**

## Annexe 1. Courbes de croissance staturo-pondérale spécifiques aux enfants trisomiques 21 :

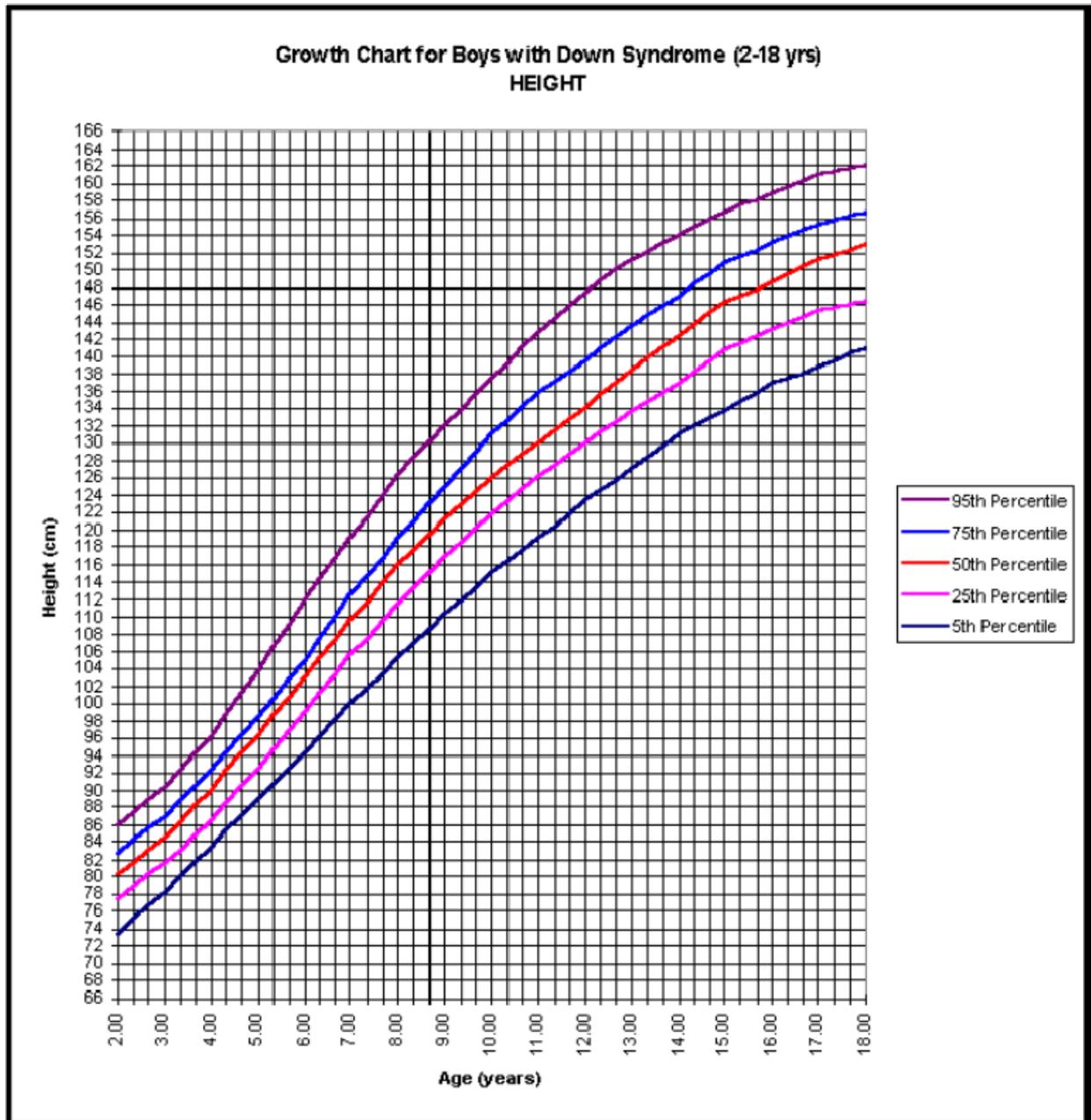
### Annexe 1.1. Courbes de taille chez les garçons trisomiques 21 entre 0 et 3 ans



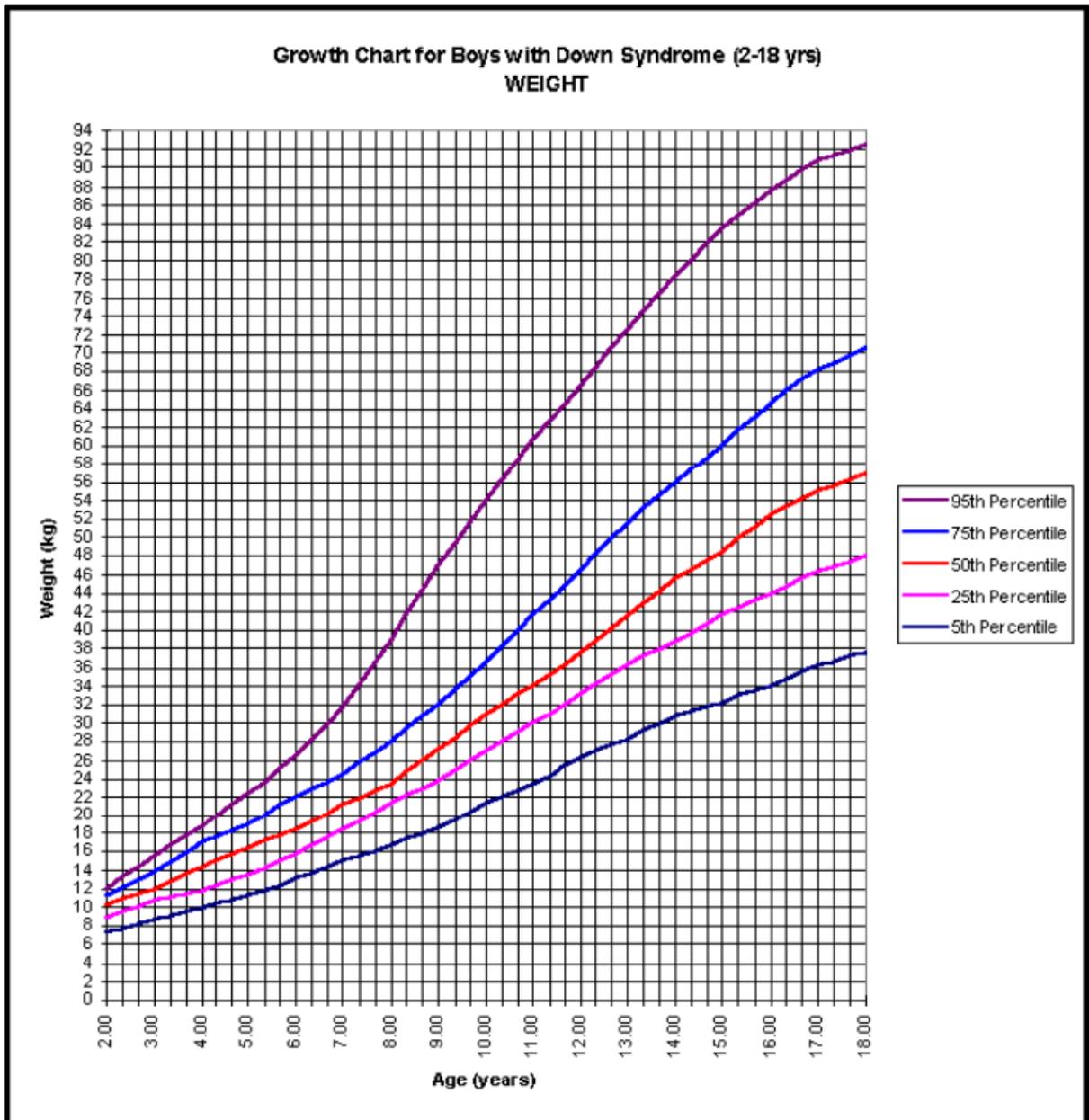
## Annexe 1.2. Courbes de poids chez les garçons trisomiques 21 entre 0 et 3 ans



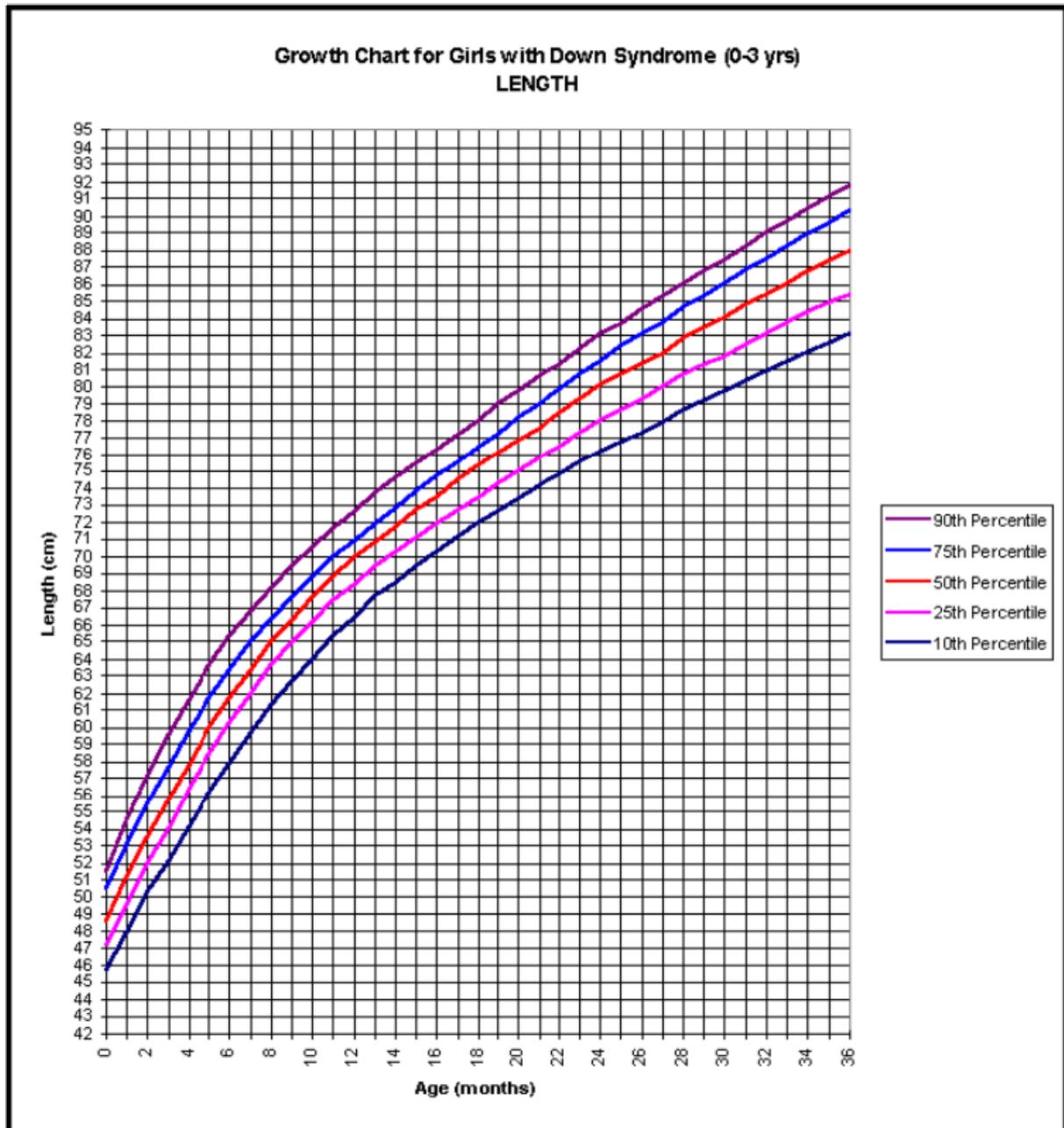
## Annexe 1.3. Courbes de taille chez les garçons trisimiques 21 entre 2 ans et 18 ans



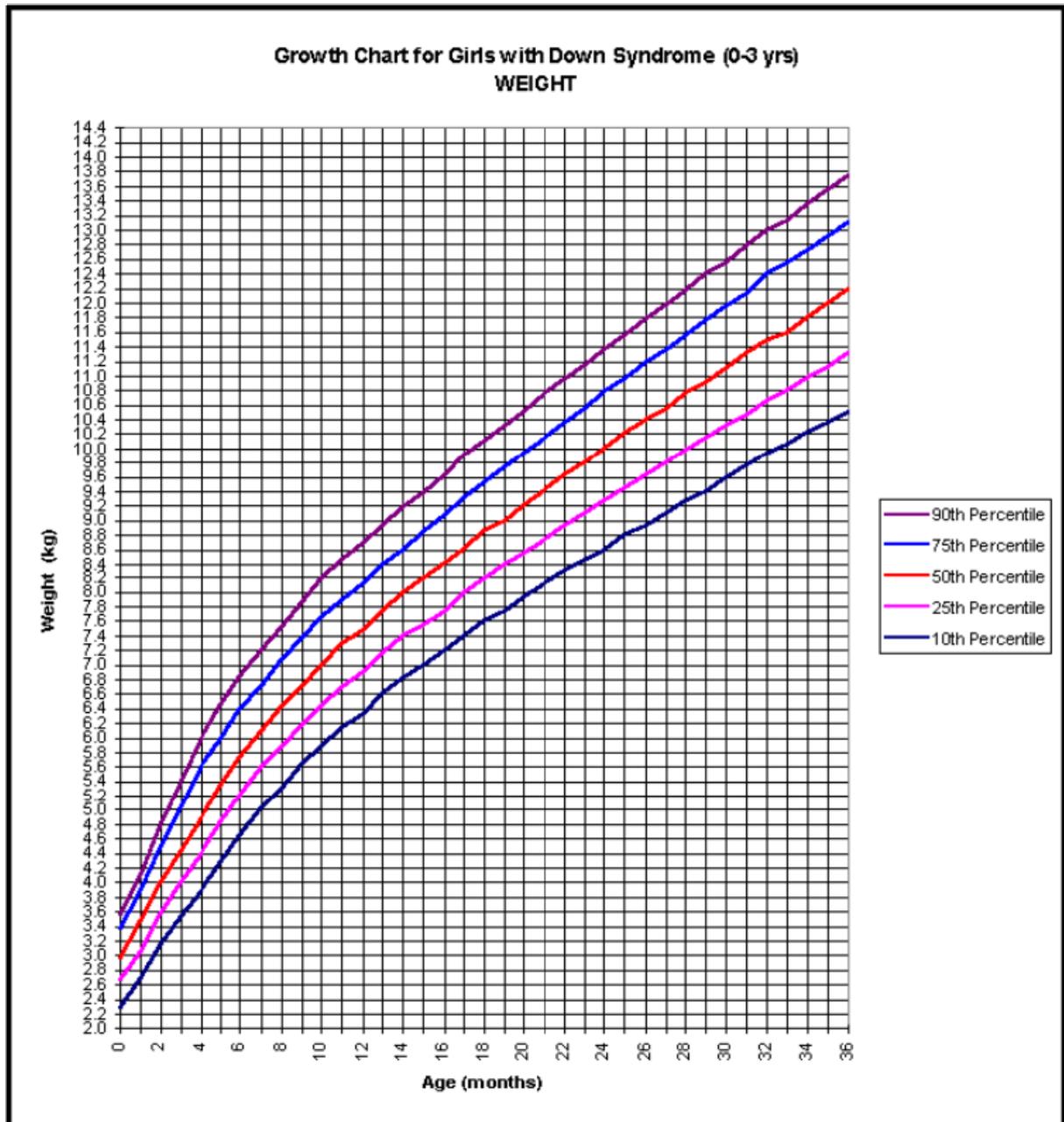
## Annexe 1.4. Courbes de poids chez les garçons trisomiques 21 entre 2 ans et 18 ans



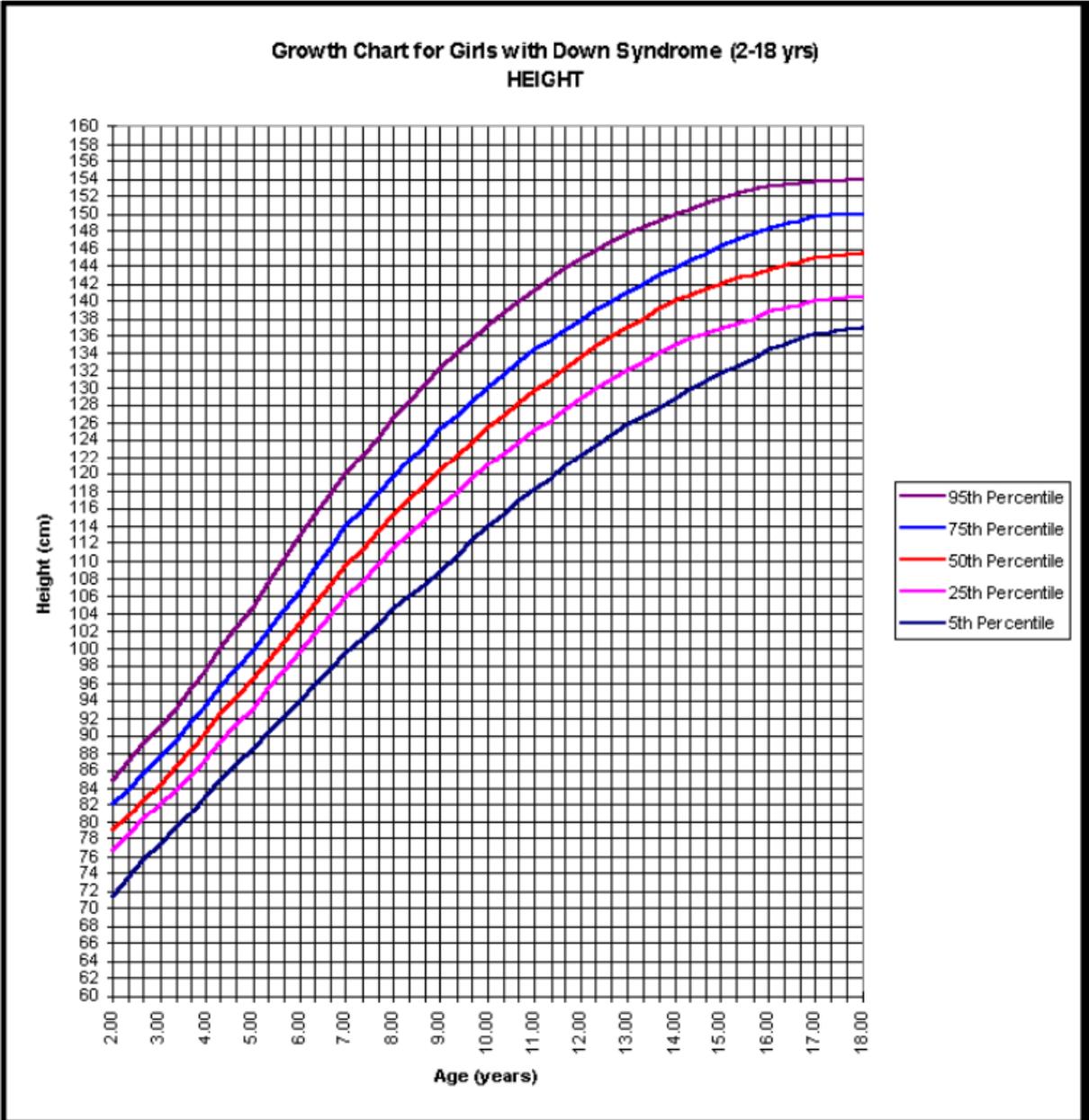
## Annexe 1.5. Courbes de taille des petites filles trisomiques 21 entre 0 et 3 ans



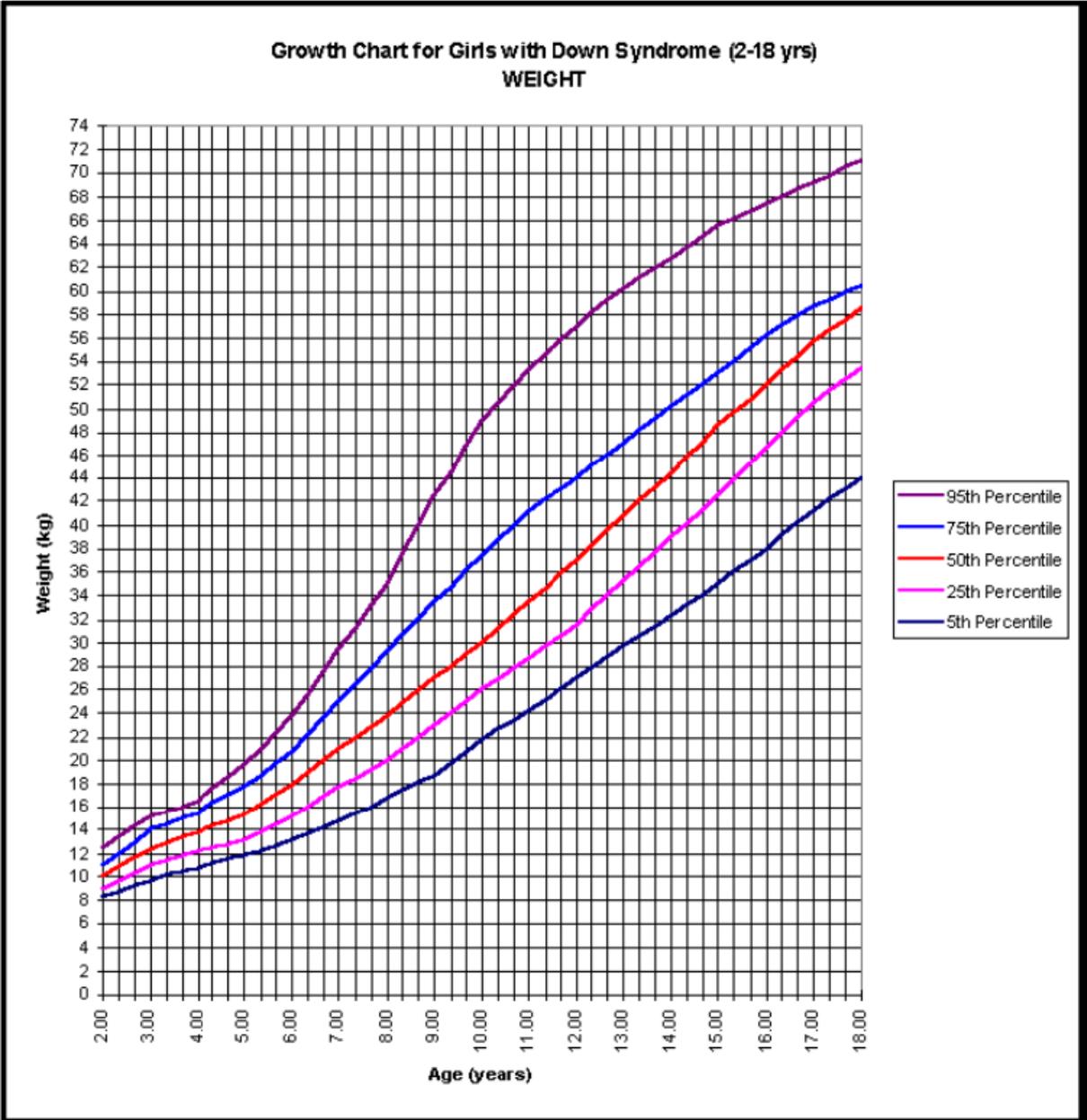
## Annexe 1.6. Courbes de poids des petites filles trisomiques 21 entre 0 et 3 ans



# Annexe 1.7. Courbes de taille des filles trisomiques 21 entre 2 ans et 18 ans



# Annexe 1.8. Courbes de poids des filles trisomiques 21 entre 2 ans et 18 ans



**Annexe 2. Liste de 122 gènes du chromosome 21 pour lesquels certaines fonctions qui leurs sont associées peuvent être interférées [137]**

Functional categories	Number of genes	Functional assignments
Transcription factors, regulators, and modulators	17	GABPA, BACH1, RUNX1, SIM2, ERG, ETS2 (transcription factors); ZNF294, ZNF295, Pred65, *ZNF298, APECED (zinc fingers); KIAA0136 (leucine zipper); GCFC (GC-rich binding protein); SON (DNA binding domain); PKNOX1 (homeobox); HSF2BP (heat shock transcription factor binding protein); NRIP1 (modulator of transcriptional activation by estrogen)
Chromatin structure	4	H2BFS (histone 2B), HMG14 (high mobility group), CHAF1B (chromatin assembly factor), PCNT (pericentrin, an integral component of the pericentriolar matrix of the centrosome)
Proteases and protease inhibitors	6	BACE (beta-site APP cleaving enzyme); TMPRSS2, TMPRSS3 (transmembrane serine proteases); ADAMTS1, ADAMTS5 (metalloproteinases); CSTB (protease inhibitor)
Ubiquitin pathway	4	USP25, USP16 (ubiquitin proteases); UBE2G2 (ubiquitin conjugating enzyme); SMT3A (ubiquitin-like)
Interferons and immune response	9	IFNAR1, IFNAR2, IL10RB, IFNGR2 (receptors/auxilliary factors); MX1, MX2 (interferon-induced); CCT8 (T-complex subunit), TIAM1 (T-lymphoma invasion and metastasis inducing protein), TCP10L (T-complex protein 10 like)

Functional categories	Number of genes	Functional assignments
Kinases	8	ENK (enterokinase); MAKV, MNB, KID2 (serine/threonine); PHK (pyridoxal kinase), PFKL
		(phosphofruktokinase); *ANKRD3 (ankyrin-like with kinase domains); PRKCBP2 (protein kinase C
		binding protein)
Phosphatases	2	SYNJ1 (polyphosphoinositide phosphatase); PDE9A (cyclicphosphodiesterase)
RNA processing	5	rA4 (SR protein), U2AF35 (splicing factor), RED1 (editase), PCBP3 (poly(C)-binding protein);
		*RBM11 (RNA-binding motif)
Adhesion molecules	4	NCAM2 (neural cell), DSCAM; ITGB2 (lymphocyte); c21orf43 (similar to endothelial tight junction
		molecule)
Channels	7	GRIK1 (glutamate receptor, calcium channel); KCNE1, KCNE2, KNCJ6, KCNJ15 (potassium);
		*CLIC1I (chloride); TRPC7 (calcium)
Receptors	5	CXADR (Coxsackie and adenovirus); Claudins 8, 14, 17 (Claustridia); Pred12 (mannose)
Transporters	2	SLC5A3 (Na-myoinositol); ABCG1 (ATP-binding cassette)
Energy metabolism	4	ATP50 (ATP synthase oligomycin-sensitivity conferral protein); ATP5A (ATPase-coupling factor 6);
		NDUFV3 (NADH-ubiquinone oxoreductase subunit precursor); CRYZL1 (quinone
		oxidoreductase)
Structural	4	CRYA (lens protein); COL18, COL6A1, COL6A2 (collagens)

Functional categories	Number of genes	Functional assignments
Methyl transferases	3	DNMT3L (cytosine methyl transferase), HRMTIII (protein arginine methyl transferase); Pred28
		(N6-DNA methyltransferase)
SH3 domain	3	ITSN, SH3BGR, UBASH3A
One carbon metabolism	4	GART (purine biosynthesis), CBS (cystathionine- $\beta$ - synthetase), FTCD (formiminotransferase
		cyclodeaminase), SLC19A1 (reduced folate carrier)
Oxygen metabolism	3	SOD1 (superoxide dismutase); CBR1, CBR3 (carbonyl reductases)
Miscellaneous	28	HLCS (holocarboxylase synthase); LSS (lanosterol synthetase); B3GALT5 (galactosyl transferase);
		*AGPAT3 (acyltransferase); STCH (microsomal stress protein); ANA/BTG3 (cell cycle control);
		MCM3 (DNA replication associated factor); APP (Alzheimer's amyloid precursor); WDR4, WDR9
		(WD repeat containing proteins); TFF1, 2, 3 (trefoil proteins); UMODL1 (uromodulin); *Pred5
		(lipase); *Pred3 (keratinocyte growth factor); KIAA0653, *IgSF5 (Ig domain); TMEM1, *Pred44
		(transmembrane domains); TRPD (tetratricopeptide repeat containing); S100b (Ca binding); PWP2
		(periodic tryptophan protein); DSCR1 (proline rich); DSCR2 (leucine rich); WRB (tryptophan rich
		protein); Pred22 (tRNA synthetase); SCL37A1 (glycerol phosphate permease)

### Annexe 3. Tableau récapitulatif des outils psychométriques dans le domaine de l'intelligence

Nom utilisé	Nom du test	Auteurs	But du test	Résultats quantifiables	Tranche d'âge des sujets	Tranche d'âge pour les patients trisomiques 21	Remarques	Langue du test à l'origine	Temps	Date d'étalonnage	Note /10	Nb réf. In Medline	Maison édition
Echelle de Vineland (ou VABS)	Echelle de comportement adaptatif	Sparrow, Balla, Cicchetti - Révision de Doll	Adaptation sociale aux situations de la vie courante	AD	0 - 18 ans	0 - 18 ans	semi-directif sur observations directe et indirecte par les parents		1h	1984	4		
Bayley	Bayley Scales of Infant Development, Second Edition	Bayley	Développement de l'enfant	AD ? QD ?	1 mois à 3 ans 6 mois	0 à 6 ans et + ?	I (International), pas de traduction	A	60 mn	(1969), 1993	6		
Mullen Scales	Mullen Infant and Early Learning Scales	Mullen	Evaluation globale du développement	?	Naissance à 69 mois	?	anglais, traduction ?	?	15 à 60 mn	1989		4	
Griffiths	Griffiths Mental Developmental Scales	Griffiths	Développement de l'enfant : 5-6 domaines: locomoteur; autonomie; compréhension verbale; coordination visuo-manuelle; performance ; raisonnement pratique	AD, QD	0 à 2 ans et 2 à 8 ans	6 mois à âge adulte	anglais, presque traduit entièrement	A	90 mn	1970 ? 1967	7		
Brunet-Lézine	Ech. de dvpt psychomoteur de la 1ère enfance	D. Josse	Dvpt psychomoteur - 4 domaines : postural, coordination oculomotrice, langage, sociabilité	AD ; QD	2 mois à 30 mois	6 mois à 42 mois	NI ; <i>Echelle de développement et non test d'intelligence.</i>	F	40 à 60 mn	1997	6	33	EAP
DAS	Differential Ability Scales	C.D. Elliott	Habiletés verbales et non verbales	?	2 ans 6 mois à 18 ans	?	anglais, traduction ?	?	25 à 65 mn	1990		3	
Borel-Maisonny	Test non verbal	S. Borel-Maisonny	Capacités non verbales	AD ; QD	2 ans à 5 ans ½	3ans ½ / 4 ans à 8 /12 ans	étalonnage ancien (dernier date de 1970)	F	20 à 40 mn	1970	5	4 (35 art de S. B-M)	EAP
B.R.E.V.	Batterie rapide d'Evaluation des Fonctions Cognitives	C. Billard	dépister un déficit des fonctions cogn. et préciser le profil de ce déficit	groupe d'âge	4 ans à 9 ans	?	français, lg, fonction non verbale, mémoire, apprentissages scolaires	F	15 à 30 mn	2000	8	1	
KBIT-2	Kaufman Brief Intelligence Test, Second Edition	Alan S. Kaufman & Nadeen L. Kaufman	mesure intelligence verbale et non verbale	scores standard composites de QI et percentiles	4 à 90 ans	> 6 ans approximativement	I, mais facilement traductible	A	20 minutes	2004	8		

Nom utilisé	Nom du test	Auteurs	But du test	Résultats quantifiables	Tranche d'âge des sujets	Tranche d'âge pour les patients trisomiques 21	Remarques	Langue du test à l'origine	Temps	Date d'étalonnage	Note /10	Nb réf. In Medline	Maison édition
PPVT 4	Peabody Picture Vocabulary Test 4th édition	Lloyd M. Dunn, PhD, and Douglas M. Dunn, et al.	vocabulaire en réception	AD et notes standard	2 ans 6 mois à 90 ans	4 ans à adultes	Internatinal et 2 versions identiques	A			8		
MSCA: Mccarthy scale of children's abilities	Echelles d'aptitudes pour enfants de McCarthy	McCarthy	Aptitudes du langage de l'enfant	?	2 ans 6 mois à 8 ans 6 mois	5 ans à jeunes adultes ?		A	60 mn	1972			IRP
NEPSY	bilan neuropsychologique de l'enfant	M. Korkman, U. Kirk et al.	développement neuropsychologique	indices	3-12 ans	6 ans à adultes	adapt française : 2003		entre 1 et 2h		7		
WPPSI R	Echelle d'intelligence de Weschler pour la période préscolaire et primaire	D. Wechsler	Intelligence	QIV, QIP, QIT	2 ans 6 mois à 7 ans 3 mois	7 ans à 10 ans	I	A	25 à 50 mn	2004	4	106	ecpa
K-ABC	Batterie pour l'examen psychologique de l'enfant	A.S. Kaufman et N.L. Kaufman	Processus Mentaux Composites (Processus séquentiels et processus simultanés, non verbal) et Connaissances	Notes comparables à des QI ; AD	2 ans 6 mois à 12 ans 6 mois	7 / 8 ans à adultes	I, subtest vocabulaire et personnages et lieux connus est obsolète	A	45 à 75 mn	1993	6	37	ecpa
Columbia	Échelle de maturité mentale de Columbia	B.B. Burgemeister, L. Hollander Blum, I. Lorge	aptitude à conceptualiser et à raisonner sur des concepts / Pensée conceptuelle non verbale ou catégorielle	AM	3 ans à 11ans	7 ans à adultes	non verbal, vieil étalonnage		20 à 50 mn	1965	5	26	ecpa
VOCIM	Test de vocabulaire en images (version française du Peabody)	Y. Légé et P. Dague	Intelligence verbale chez des enfants handicapés	?	3 ans à 9 ans	7 ans ? À adultes ?	I ,Ne peut pas être prédicteur d'un niveau d'intelligence générale	VF	30 mn	1976	8		ecpa
CPM-BF	Progressive Matrices encatrables	J. Raven	Raisonnement non verbal et capavité inductive	AM, QI (sur 11ans)	3 ans 9 à 11 ans	7/8 ans à adulte	I, manipulable		15 à 40 mn	1998	9	99	EAP

Nom utilisé	Nom du test	Auteurs	But du test	Résultats quantifiables	Tranche d'âge des sujets	Tranche d'âge pour les patients trisomiques 21	Remarques	Langue du test à l'origine	Temps	Date d'étalonnage	Note /10	Nb réf. In Medline	Maison édition
EDEI.R	Ech. différentielle d'efficacité intellectuelle	M. Perron-Borelli	Efficacité intellectuelle - stratégies de pensée	Notes comparables à des QI ; AD	3 ans à 9 ans	8 / 10 ans ? à adultes	NI , adapté aux enfants déficients mentaux et évalue ensemble des capacités cognitives nécessaires à leur autonomie	F	40 à 60 mn	1996	9	1	EAP
NEMI 2	nouvelle échelle métrique de l'intelligence (issue du binet simon 1911)	G. Cognet	test verbal surtout apprentissages scolaires pour 1 er dépistage	indice d'efficacité intellectuelle et AD par subtest	4 ans 1/2 à 12 ans 1/2	9 - 12 ans 1/2	si T21 : pr suivi ; si pas T21 : pr dépistage des déficiences intell et troubles cognitifs ; nvx étalonnage 2006		45 min	2006	5		
PM 47 (cf. Progressive Matrices)	Progressive Matrices	J. Raven	Raisonnement non verbal et capacité inductive	AM ; pas de QI	CPM (PM47) : 3 ans 9 à 11 ans 8 mois ; SPM : tout âge ; APM : ado et adultes	10 ans à adultes	I ; en couleur		15 à 40 mn	1998	8		EAP
WISC III	Echelle d'intelligence de Weschler pour enfants	D. Wechsler	Intelligence	QIV, QIP, QIT	6 - 17 ans	ados et adultes très performants	I	VF	50 à 70 mn	1996	5	bcp	ecpa
WAIS III	Echelle d'intelligence de Weschler pour adultes	D. Wechsler	Intelligence	QIV, QIP, QIT	adultes	impossible	I	VF	90 mn	2000	5	1600?	ecpa

Nom utilisé	Nom du test	Auteurs	But du test	Résultats quantifiables	Tranche d'âge des sujets	Tranche d'âge pour les patients trisomiques 21	Remarques	Langue du test à l'origine	Temps	Date d'étalonnage	Note /10	Nb réf. In Medline	Maison édition
PM 38 (cf. Progressive Matrices)	Progressive Matrices pour adultes	J. Raven	Raisonnement non verbal et capacité inductive	AM ; pas de QI	SPM : 8-14 ans et ≥20 ans	10 ans à adultes	I ; en noir et blanc		15 à 40 mn	1998	5		EAP
	Test de fluences verbale catégorielle et lexicale	D. Cardebat et al	fluences verbales catégorielles et lexicale	score en percentile	≥14-15 ans	≥14-15 ans	permet différencier l'accès au lexique de type frontal et temporal	VF	2 min	1990	7		
	Test de Grober et Bushke	E Grober et H. Buske	différents processus mnésiques en mémoire épisodique verbale (cortico/ sous cortical)	écarts-types	16 ans et +	adultes	2 versions test retest; encodage et restitution verbale		30	1987			
TMT	Trail Making Test	Tombaugh	maintien attention ; shifting (atnance et flexibilité)	score en percentile	≥20 ans	adultes	I, prérequis : alphabet --> L et comptage --> 25		15	2006			
D0 80	dénomination orale d'images	Deloche et al.	dénomination d'images 80 items, accès au lexical et gnosies visuelles	score en percentile	adultes	adultes	I, non verbal	VF	15 minutes	1997	9		
REY	figure de Rey	Rey Osterreich	capacités visuo-spatiales, organisation visuo-constructive et mémoire épisodique visuelle implicite	score en percentile	adultes	adultes	I		10 min		5		
MTCF	figure de Taylor modifiée	AM. Hublely and D. Tremblay	idem	score en percentile	idem	idem	même norme que figure de Rey, utilisable comme 2ème version		10 min	1998	5		
BREF / FAV	batterie rapide d'évaluation frontale	Dubois et al	fonctions cognitives frontales : conceptualisation verbale ; flexibilité mentale ; prog. Motrice ; sensibilité à l'interférence ; inhibition ; grasping		adultes	adultes				2000	7		
MMS	Mini Mental State Examination	Folstein et al.	échelle d'éval. Rapide globale et de type cortical	score et différence à la moyenne	adultes	adultes	donne sévérité de la démence corticale		20	1975	5		
MMS adapté	Mini Mental State adapté pour personnes handicapées mentales	V. de Portzamparc	Suivi global pour repérer une éventuelle régression mentale tq début de démence, ...	score /20	Adultes vieillissants handicapés mentaux (35 ans et plus)		Pas encore d'étalonnage	VF	15 min.	2006	6		
MATTIS	Mental Status Examination	S. Mattis	échelle d'éval. Rapide globale et de type sous-cortical	score et différence à la moyenne	adultes	adultes	donne sévérité de la démence sous corticale		30	1976			

## Table des illustrations

Figure 1 : Mécanismes de non-disjonction en méiose I ou II .....	23
Figure 2 : Erreurs de division cellulaire au cours de la mitose .....	24
Figure 3 : Caryotype d'une trisomie libre, complète et homogène .....	26
Figure 4 : Caractérisation d'une aneuploïdie par la technique de FISH et son caryotype .....	27
Figure 5 : Caryotype d'une trisomie 21 par translocation .....	27
Figure 6 : Les différents types de mémoires chez l'homme .....	36
Figure 7 : Dessin d'un neurone et d'une synapse .....	61
Figure 8 : Constitution d'un neurone .....	62
Figure 9 : Risque de trisomie 21 en fonction de l'âge maternel .....	68
Figure 10 : Hyperclarté nucale à l'échographie .....	69
Figure 11 : Risque de trisomie 21 chez un fœtus en fonction de l'âge maternel et de la clarté nucale .....	70
Figure 12 : Les différentes étapes pour l'élaboration d'un médicament .....	88
Figure 13 : Cartographie du chromosome 21 .....	93
Figure 14 : Variations de l'expression des gènes du chromosome 21 .....	94
Figure 15 : Schéma d'un HSA21, d'un MMU16 et de différents modèles murins trisomiques .....	100
Figure 16 : Schéma des principaux modèles murins de trisomies partielles créés au niveau des 3 régions de syntenie .....	102
Figure 17 : Schéma représentant le processus d'obtention des cellules iPS .....	105
Figure 18 : Le cycle des folates .....	146
Figure 19 : Effets du traitement par la Leucovorine sur développement intellectuel global ...	148
Figure 20 : Effets du traitement par SAG 1.1 dans le cervelet des souris Ts65Dn .....	159
Figure 21 : Les gènes du chromosome 21 et les modèles murins .....	181
Figure 22 : Quantification des niveaux de DYRK1A dans le cerveau des souris Ts65Dn .....	185
Figure 23 : Quantification des niveaux de DYRK1A dans le cerveau de sujets trisomiques 21 .....	185
Figure 24 : Quantification de DYRK1A dans le cerveau de personnes trisomiques 21 en fonction de l'âge .....	186
Figure 25 : Formule chimique de l'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG .....	189
Figure 26 : Schéma de l'enzyme CBS .....	197
Figure 27 : Cycle de la méthionine et ses voies métaboliques interconnectées .....	198
Figure 28 : Synthèse d'H <sub>2</sub> S catalysée par la CBS au cours de la voie de transsulfuration .....	199
Figure 29 : Mécanisme de l'inhibition des ARNm par les ARNi .....	214
Figure 30 : Localisation des ARNm sur le HSA21 et chez les Ts65Dn .....	217
Figure 31 : Les effets des antagonistes miR-155 et miR-802 dans le cerveau des souris Ts65Dn .....	218

## Table des tableaux

Tableau 1 : Les trois principales formes de trisomie 21 .....	29
Tableau 2 : Les différents marqueurs pour le dépistage de la trisomie 21.....	72
Tableau 3 : Suivi médical des principales pathologies des patients au cours de la vie .....	130
Tableau 4 : Les approches pour la découverte d'un inhibiteur de CBS .....	204

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



**Chloé DUBOIS**

**La trisomie 21 : de la prise en charge de la maladie, vers le traitement de la déficience intellectuelle**

Résumé :

La trisomie 21 est une maladie génétique causée par la présence de 3 chromosomes 21 dans les cellules. Elle est associée à diverses anomalies, en particulier une déficience intellectuelle constitutionnelle, et favorise l'apparition de multiples pathologies. Aucun traitement spécifique de la déficience intellectuelle n'est à ce jour disponible. Cette thèse fait une description de la maladie, de sa base génétique à l'expression clinique, en abordant son dépistage prénatal. Ces fondements nous permettront d'exposer un ensemble de solutions de prise en charge actuelle de la trisomie 21. Enfin, basée sur l'objectif d'une découverte thérapeutique, la recherche explore l'ensemble des perturbations métaboliques qui sont responsables des troubles observés dans la pathologie. Des outils pour l'évaluation des performances cognitives sont nécessaires et certains sont conçus spécifiquement pour estimer l'efficacité de ces tentatives thérapeutiques testées. Nous détaillerons les stratégies qui ciblent les dysfonctionnements biochimiques engendrés par la surexpression génique : agir sur le phénotype et le génotype. Jusqu'à un passé récent, envisager de traiter la déficience intellectuelle paraissait utopique. Même s'il est sans doute encore lointain, cet objectif de découvrir un traitement commence aujourd'hui à prendre tournure.

Mots-clés : trisomie 21, aneuploïdie, déficience intellectuelle, effet de dosage génique, modèles murins, gènes candidats, stratégies thérapeutiques.

**Trisomy 21: From follow-up care for the disease to the treatment for the intellectual disability**

Abstract :

Trisomy 21 is a genetic disorder caused by the presence of an extra chromosome 21 in the body cells. It is associated with number of anomalies, in particular a constitutional intellectual disability, and leads to the appearance of multiple phenotypic features. There is no specific treatment of cognitive impairment available so far. This thesis gives a description of the disease, from its genetic etiology to its clinical expression, approaching the prenatal diagnosis. These guidelines will allow us to describe the current set of solutions for follow-up care for trisomy 21. Finally, focusing on the therapeutic discovery, research explores all the metabolic disturbances that are responsible for the observed pathological disorders. The assessment of cognitive performances requires tools, and some of them are specifically designed to evaluate the improvement of these new therapeutic approaches. We will detail the strategies targeting the biochemical dysfunctions resulting from genes overexpression: acting on the phenotype and the genotype. Until recently, considering a treatment for the intellectual disabilities seemed unrealistic. Although it is probably still distant, the challenge of discovering a treatment today is becoming real.

Keywords : trisomy 21, aneuploidy, intellectual disability, gene-dosage effect, mouse models, candidat genes, therapeutics approaches

Discipline : Biochimie et Biologie Moléculaire

Faculté de Pharmacie de Limoges  
2 rue du docteur Marcland  
87 025 LIMOGES CEDEX

Fondation Jérôme Lejeune  
37 rue des Volontaires  
75 725 PARIS cedex 15