

## La France est-elle prête à soutenir la recherche sur la trisomie 21 ?

Article rédigé par *Pierre-Olivier Arduin\**, le 09 avril 2010

Pourra-t-on parler dans un proche avenir d'une politique française de recherche sur la trisomie 21 ? Si le dépistage prénatal – et peut-être bientôt préimplantatoire – fut au centre des discussions préparant le réexamen de la loi de bioéthique, pour la première fois est évoquée la nécessité de renforcer la recherche publique sur cette pathologie. Une petite lueur d'espoir qu'a allumée Jean Leonetti dans le rapport qu'il a rendu au mois de janvier dernier.

Renforcer les recherches sur les maladies particulièrement graves détectées sur l'embryon ou le fœtus *in utero*. Tel est l'intitulé de la proposition n. 25 avancée par la mission parlementaire d'information sur la révision de la loi de bioéthique [1]. Pour la première fois, des responsables politiques suggèrent que les pouvoirs publics incitent les grands instituts de recherche et les structures hospitalières à faire de la recherche sur les maladies détectées à l'occasion d'un DPN, trisomie 21 en tête. Ils rappellent d'ailleurs que le Conseil d'État avait insisté dès 1999 sur la nécessité de mettre l'accent sur l'objectif avant tout curatif des diagnostics anténatals.

La mission cite deux personnalités auditionnées qui ont plaidé dans ce sens. Administratrice de l'Union nationale des associations familiales (UNAF), Chantal Lebatard a souligné le devoir des autorités de soutenir la recherche pour des progrès thérapeutiques, car, on l'oublie, la recherche d'un certain nombre d'outils de diagnostic progresse très vite par rapport à celle concernant les progrès thérapeutiques : il serait bon de veiller à un rééquilibrage des moyens (audition du 11 mars 2009) . N'est-ce pas en effet une des solutions à promouvoir pour atténuer l'eugénisme collectif actuel ? Le président de la Fondation Jérôme-Lejeune en fait un garde-fou nécessaire : Un effort de recherche à visée thérapeutique devrait être consenti sauf à croire que le choix est fait de l'élimination plutôt que de la compréhension des causes de l'affection (audition du 3 juin 2009).

Or, rappelle Jean-Marie Le Méné, seule la fondation qu'il préside organise et finance aujourd'hui en France et à travers le monde plus de 40 programmes de recherche sur la trisomie 21 et de nombreuses autres maladies génétiques de l'intelligence, et ce uniquement à partir de dons privés.

Pourtant, les dernières avancées scientifiques montrent que l'objectif d'améliorer les capacités intellectuelles des personnes porteuses d'une trisomie 21 n'a jamais été aussi réaliste. Avec au bout la mise au point d'un ou plusieurs traitements, mêmes partiels, pour une affection jugée aujourd'hui incurable et contre laquelle l'interruption de grossesse pour motif médical reste l'unique réponse apportée. Résumons les dernières découvertes sur le front de la lutte contre cette maladie.

### Les dernières découvertes

On peut dire qu'une véritable dynamique s'est enclenchée aujourd'hui à la faveur de plusieurs approches qui se renforcent et se complètent mutuellement. L'intuition fondamentale est toujours la même depuis la découverte géniale du professeur Jérôme Lejeune [2]. La trisomie 21 est une pathologie chromosomique qui entraîne des perturbations métaboliques liées à la présence dans les cellules *de gènes en trois exemplaires au lieu de deux*. Il est parfaitement cohérent et envisageable de penser pouvoir réduire la déficience mentale qui en résulte en mettant au point un ou plusieurs traitements pharmacologiques qui réguleront les dysfonctionnements de ces voies métaboliques.

Au niveau directement clinique, l'étude Entrain menée par l'équipe de la consultation médicale de la Fondation Jérôme Lejeune vient de faire état de l'efficacité de l'administration d'acide folinique, un dérivé moléculaire de la vitamine B9, sur le fonctionnement cérébral des patients. L'étude coordonnée par le docteur Henri Bléhaut, directeur de recherche de la Fondation, montre un effet positif sur le développement psychomoteur d'une partie des enfants testés [3].

Depuis le séquençage du chromosome 21 réalisé en 2000, les scientifiques ont immédiatement cherché à déterminer les gènes qui pourraient influencer sur le cours de la maladie. Plusieurs gènes candidats ont été retenus et sont aujourd'hui l'objet d'investigations très poussées. Parmi eux, Dyrk1A et CBS.

Le premier code pour la synthèse d'une enzyme présente dans le cerveau [4]. En cas de trisomie 21, le gène Dyrk1A présente une suractivité dont on soupçonne qu'elle pourrait entraîner un trouble du développement cérébral et de l'apprentissage chez les personnes affectées. Il revient à l'équipe du professeur Jean Delabar (CNRS-Université Paris 7) d'avoir confirmé de la plus belle manière cette hypothèse en 2009 en administrant à des souris modèles de trisomie 21 (Ts65dn) un inhibiteur de cette enzyme, dans le but de réguler l'activité excessive de Dyrk1A [5].

Extraite du thé vert, un produit naturel et inoffensif, son emploi a permis de réduire fortement les symptômes neurologiques chez l'animal. Appelée gallate d'épigallocatechine (EGCG), cette substance est en

train de faire l'objet d'un essai clinique sur 15 patients mené au centre de régulation génomique de Barcelone. Détentrice du prix Jérôme Lejeune 2004, le professeur Mara Diersen qui a lancé cet essai pilote dont les résultats sont attendus à la fin de l'année, prépare dans la foulée une étude en double aveugle sur 200 patients, toujours pour évaluer l'action correctrice de cet extrait du thé vert sur la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

Le second gène, dit CBS, est au cœur d'un ambitieux programme international baptisé CiBleS21 à l'initiative du docteur Bléhaut. Les trois lettres de ce gène désignent le nom d'une autre enzyme, la cystathionine b $\beta$ -synthase, dont tout porte à penser que sa surexpression est également impliquée dans la déficience mentale des personnes porteuses de la trisomie 21. La localisation du gène CBS sur la 21<sup>e</sup> paire des chromosomes humains a une histoire incroyable que tout enseignant de SVT devrait raconter à ses lycéens. Dans les années 1970, Jérôme Lejeune et Marie-Odile Rethoré remarquent que des malades homocystinuriques présentant un déficit de la synthèse de l'enzyme CBS ont des *caractères physiques opposés* à ceux que l'on observe chez les patients trisomiques 21 [6]. Ils en déduisent que le gène codant pour cette protéine enzymatique se trouve sur le chromosome 21 et qu'il doit être surexprimé dans ce cas-là. Intuition géniale qui sera confirmée grâce aux progrès en biologie moléculaire par la publication de Skovby [7/8].

Vous l'avez compris, les efforts de la vingtaine d'équipes mobilisées dans le monde sur le programme CiBleS21 visent à disposer d'inhibiteurs de l'enzyme, efficaces, non toxiques pour l'organisme, de manière à augmenter les capacités cognitives des malades [9]. Le docteur François Bellamy, consultant scientifique auprès de la Fondation Jérôme-Lejeune, estime que d'ici deux à trois ans, nous disposerons d'un candidat préclinique, c'est-à-dire une molécule ayant passé toutes les étapes et pouvant faire l'objet d'une étude clinique chez l'homme [10].

Troisième volet d'une recherche en pleine expansion, celui de la régulation des transmissions neuronales dans le cerveau. Une mauvaise communication entre les neurones peut en effet être l'une des causes des dysfonctionnements intellectuels des patients trisomiques. Les spécialistes suspectaient que le neurotransmetteur GABA joue un rôle dans ces troubles. Depuis deux ans, plusieurs études menées à l'université de Stanford ont prouvé l'existence d'anomalies du fonctionnement intercellulaire au niveau de la voie nerveuse GABA chez des souris modèles de la trisomie 21. En bloquant les récepteurs GABA, donc *en diminuant* cette transmission neuronale, les chercheurs sont parvenus à diminuer les troubles de mémoire chez l'animal.

### **Gagner en autonomie**

C'est encore une équipe américaine de Stanford qui a fait sensation en fin d'année dernière en montrant que la stimulation d'un autre neurotransmetteur améliorait les fonctions cognitives défaillantes de souris génétiquement modifiées [11]. Co-auteur de l'étude, le professeur de neurologie William Mobley qui est l'un des meilleurs spécialistes de la trisomie 21 au monde a fait part de résultats vraiment spectaculaires que la presse française a d'ailleurs salués unanimement [12]. En administrant une substance similaire à la noradrénaline appelée L-DOPS, l'équipe américaine a pu inverser l'incapacité des souris à apprendre contextuellement.

Contrairement à la transmission GABA, il s'agit ici d'*augmenter* la transmission noradrénergique pour améliorer les fonctions intellectuelles du cerveau. Le docteur Ahmad Salehi qui a dirigé les travaux pense que si on intervenait suffisamment tôt, on pourrait aider les enfants trisomiques à mémoriser et à utiliser de nouvelles informations [13]. En effet, les personnes trisomiques ont le plus grand mal à enregistrer de nouvelles informations spatiales qui leur permettraient de se déplacer avec plus d'aisance dans des environnements complexes.

Restaurer ces performances, c'est les faire gagner en autonomie. William Mobley souligne en outre que les neurones affectés dans la trisomie 21, une partie du cerveau qu'on appelle l'hippocampe, sont également touchés dans d'autres pathologies dégénératives humaines comme la maladie d'Alzheimer. Peu de médias ont souligné l'importance de cette remarque qui signifie que dans le champ de la recherche scientifique, aucun secteur ne fonctionne en vase clos. Des progrès réalisés dans le domaine de la trisomie 21 peuvent ouvrir de nouvelles perspectives dans l'élaboration de traitements pour d'autres pathologies neuro-dégénératives et vice-versa.

### **Reprogrammer des cellules adultes en cellules souches**

Dernier point sur le front des avancées prometteuses en matière de compréhension des perturbations moléculaires générées par cette maladie : grâce à la révolution scientifique des cellules pluripotentes induites dites iPS, les chercheurs sont capables de reprogrammer des cellules adultes en cellules souches puis de les redifférencier en diverses catégories spécialisées (neurones, cellules musculaires, hépatiques,...). Une équipe de Harvard a ainsi réussi à cultiver des cellules IPS provenant de patients trisomiques 21 [14]. L'intérêt de bénéficier en laboratoire d'outils cellulaires reproduisant les mécanismes très précis de la

maladie est évidemment considérable pour la mise au point de traitements et la phase des tests pharmacologiques.

Trouver un traitement pour la trisomie 21, il s'agit bien pour la Fondation Jérôme-Lejeune d'un défi scientifique réaliste qui doit plus que jamais interpeller les pouvoirs publics. N'est-ce pas l'une des solutions qui serait susceptible d'être plébiscitée par l'ensemble des parlementaires, tous partis confondus ? Le rapport des états généraux de la bioéthique n'a-t-il pas insisté avec raison en rappelant que la solution au handicap passe exclusivement par la recherche sur les maladies et non par l'élimination [15] ?

Le réexamen par le Parlement de la loi de bioéthique approche. Les responsables politiques ne peuvent plus persister à ignorer les faits scientifiques, en misant tout sur la généralisation d'un dépistage de masse de la trisomie 21. Ils doivent enfin offrir à la France une politique publique de recherche à visée thérapeutique de la trisomie 21 qui soit à la hauteur d'une vision humaniste et solidaire des personnes handicapées.

[1] Mission d'information sur la révision des lois de bioéthique, *Favoriser le progrès médical, respecter la dignité humaine*, Rapport parlementaire n. 2235, tome 1, janvier 2010, p. 218-219.

[2] Lejeune J., Gautier M., Turpin R., Les chromosomes humains en culture de tissus, C. R. Acad. Sciences, 26 janvier 1959.

[3] Blehaut H., Mircher C., Ravel A., Conte M., de Portzamparc V., Poret G., Huon de Kermadec F., Rethore M.-O., Sturtz F., *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; 5(1):e8394.

[4] Les enzymes sont des protéines indispensables au métabolisme cellulaire, c'est-à-dire aux réactions biochimiques qui permettent à la cellule de fonctionner correctement. Chaque enzyme est codée par un gène qui est lui-même une séquence d'ADN située sur un chromosome. Tout déficit ou emballement dans la transcription d'un gène en protéine enzymatique génère des troubles moléculaires et cellulaires qui retentissent sur le bon fonctionnement de l'organisme.

[5] Guedj F., Sébrié C., Rivals I., Ledru A., Paly E., Bizot J., Smith D., Rubin E., Gillet B., Arbones M., Delabar J., *Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A*. PLoS ONE 2009; 4(2):e4606.

[6] *La lettre de la Fondation Jérôme-Lejeune*, décembre 2009, n. 65, p. 6.

[7] Skovby F., Krassikoff N., Francke U., "Assignment of the gene for cystathionine beta-synthase to human chromosome 21 in somatic cell hybrids", *Hum Genet.* 1984 ; 65(3):291-4.

[8] Cet exemple d'identification génétique par la clinique est un modèle du genre qui devrait figurer obligatoirement au programme des 1e S, partie officielle *Du génotype au phénotype*.

[9] *La lettre de la Fondation Jérôme-Lejeune*, janvier 2010, n. 66, p. 5.

[10] *La lettre de la Fondation Jérôme-Lejeune*, décembre 2009, n. 65, p.8.

[11] Salehi A., Faizi M., Colas D., Valletta J., Laguna J., Takimoto-Kimura R., Kleschevnikov A., Wagner S., Aisen P., Shamloo M., Mobley W., "Restoration of norepinephrine-modulated contextual in a mouse model of Down syndrome", *Science Translational Medicine* 2009 ; 1 (7): 7-17. Cf. aussi Wiseman F. "Cognitive enhancement therapy for a model of Down syndrome", *Sci Transl Med* 2009; 1(7):7-9.

[12] *Le Monde*, Percée dans la recherche pour le traitement de la trisomie, 18 novembre 2009 ; *L'Express*, Guérir la trisomie ? , 19 novembre 2009 ; *Le Figaro*, Lueur d'espoir dans la lutte contre la trisomie 21 , 21 novembre 2009 ; *Le Parisien*, Un espoir pour les enfants trisomiques , 22 novembre 2009.

[13] Jean-Yves Nau, *Trisomie 21 : espoirs et désespoirs*, www.medhyg.org, 2 décembre 2009.

[14] Daley G et al. "Disease specific induced pluripotent stem cell", *Cell*, 6 août 2008.

[15] Alain Graf, *Rapport des états généraux de la bioéthique*, juillet 2009, p. 41.

\*\*\*