

# Quoi de neuf en génétique pour les personnes atteintes de trisomie 21 en 2010

« Prise en charge des patients »

Pierre Sarda et David Geneviève

**Education  
Pédagogie**

**Psychothérapie**

**Rééducation**

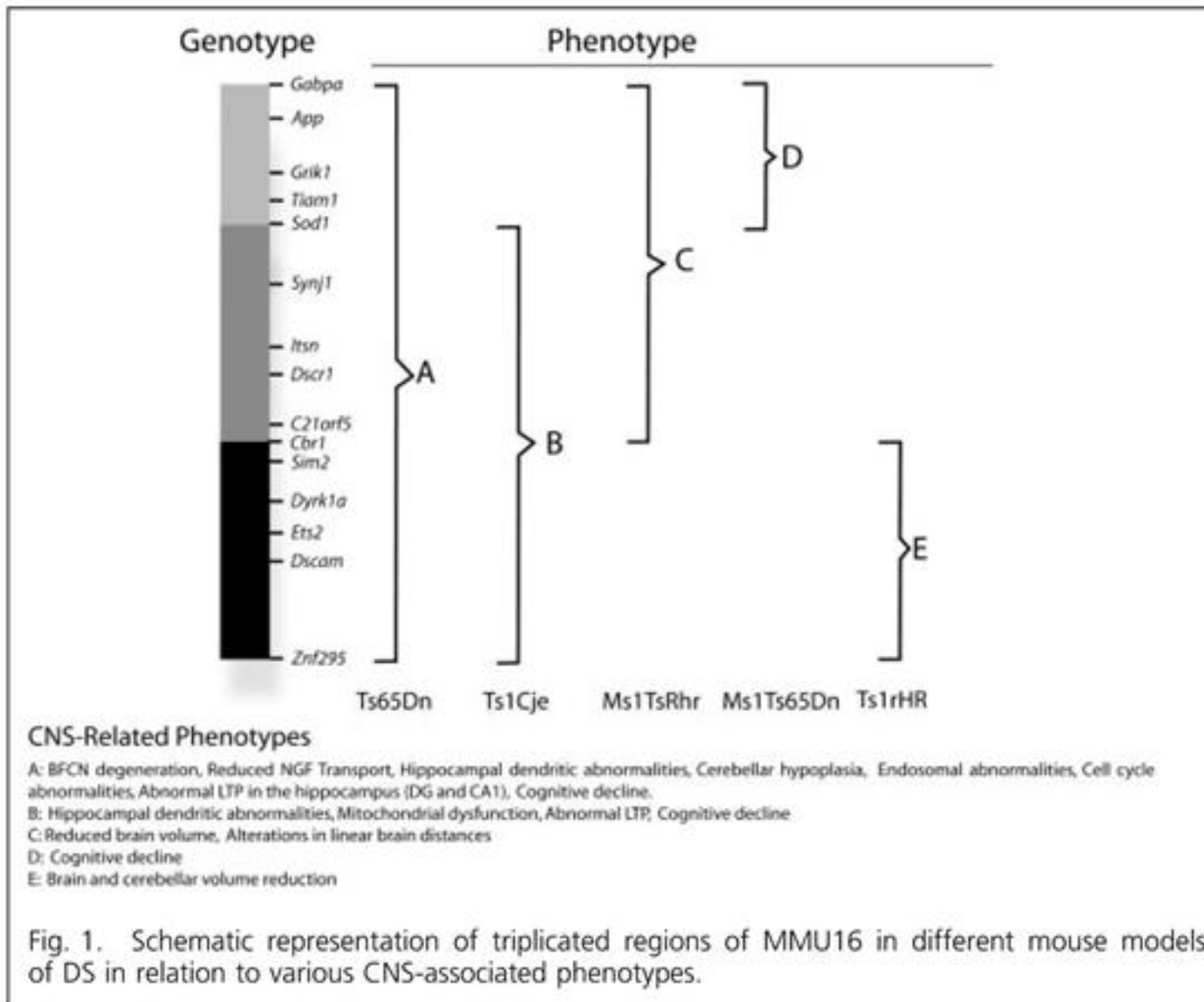
**Pharmacologie**

## Quel traitement peut on « apporter » aux personnes trisomiques 21 ?

- ❑ Pourra-t-on un jour enlever le 3ème chromosome 21 ?
  - Non
  - Mais on pourra peut-être un jour arriver à neutraliser certains effets du 3ème chromosome 21.
- ❑ A quel âge faudrait il intervenir ?
  - Le plus tôt possible serait souhaitable, dès la naissance.
  - On pourrait espérer obtenir une amélioration des capacités intellectuelles.
  - Les connexions du cerveau se poursuivent jusqu'à l'âge de 6 ans.
  - Ce qui est fait avant 6 ans est donc particulièrement important.
- ❑ Pourra-t-on aussi intervenir pour les adultes ?
  - Les processus de détérioration cérébrale de l'adulte pourraient aussi être ralenties. Certaines complications, en particulier les risque de développement d'une maladie d'Alzheimer ou les anomalies « neuro-chimiques » du cerveau pourraient bénéficier de traitement si nous arrivons à bien les comprendre.

## Comment sait-on que l'on pourra agir et mettre au point des traitements médicamenteux ?

- Les connaissances portant sur la trisomie 21 sont de plus en plus importantes
- En particulier grâce aux modèles animaux de trisomie 21
- Des anomalies biologiques identifiées chez la souris permettent de comprendre les difficultés neurologiques et cognitives des patients trisomiques 21
- Ces anomalies biologiques sont parfois connues dans d'autres maladies humaines comme la maladie d'Alzheimer et donc bénéficient des mêmes recherches
- Il faut donc trouver quels sont les médicaments qui auront un effet sur le meilleur développement et le meilleur fonctionnement du cerveau.



Il existe plusieurs modèles de souris « trisomiques 21 »

# Grace aux modèles de souris trisomiques

Plusieurs résultats expérimentaux récents ont trouvé certains gènes du chromosome 21, présents en 3 exemplaires au lieu de 2 dans la trisomie 21, responsables des problèmes neurologiques et cognitifs.

ces gènes synthétisent des protéines (en excès chez le patient trisomique) qui deviennent des cibles thérapeutiques potentielles.

Le but est de réduire l'expression de ces gènes pour arriver à une réduction suffisamment importante des troubles, augmenter la capacité cognitive des personnes porteuses de trisomie 21 et leur permettre de vivre en réelle autonomie.

# Plusieurs programmes de recherche thérapeutiques +/- avancés sont actuellement en cours

- ❑ **le programme « CiBleS21 »** est un programme mondial à visée thérapeutique prévu pour les patients atteints de trisomie 21.

La surexpression du gène de la CBS (cystathionine bêta-synthase) est fortement soupçonnée de jouer un rôle dans la déficience mentale.

La Fondation Jérôme Lejeune a décidé de chercher un inhibiteur de l'enzyme CBS qui pourrait devenir un médicament.

Aujourd'hui la plupart des médicaments existant agissent justement en inhibant des enzymes et les scientifiques savent déjà comment agir sur ce type de mécanisme.

Les chercheurs travaillent à :

- chercher une molécule pour inhiber la CBS : la recherche est au stade de modélisation des études : tests sur ordinateur, cristallisation de la protéine, tests dans un tube à essai ;
- réaliser des modèles cellulaires et des modèles souris sur lesquels les chercheurs pourront tester *in vivo les molécules* candidates pour inhiber la CBS.

la CBS se révèle une enzyme extrêmement difficile à inhiber

Le programme **CiBleS21** mobilise plusieurs équipes :

- le Pr Marcel Hibert et Phytodia à Strasbourg,
- le Pr Alfonso Martinez à Bilbao (Espagne),
- le Pr Jan Kraus à Aurora (Etats-Unis),
- le Pr Mansuy à Paris, ,
- le Pr Wolfgang Sippl à Halle (Allemagne), etc..
- les sociétés Idéalp Pharma à Lyon et Syngene à Bangalore (Inde)



## □ Le programme de **diminution de l'activité** du gène **DYRK1A**

Jean Delabar et ses collègues se sont intéressés sur le gène de la Dyrk1A, l'une des enzymes codées par le chromosome 21 présente dans le cerveau.

Sa présence en trois exemplaires peut entraîner chez la souris un trouble du comportement cérébral et de l'apprentissage similaire à celui des personnes atteintes de trisomie 21.

Ce gène code pour une enzyme impliquée dans de nombreux processus de signalisation (communication entre les neurones) qui s'effectuent dans la cellule nerveuse.

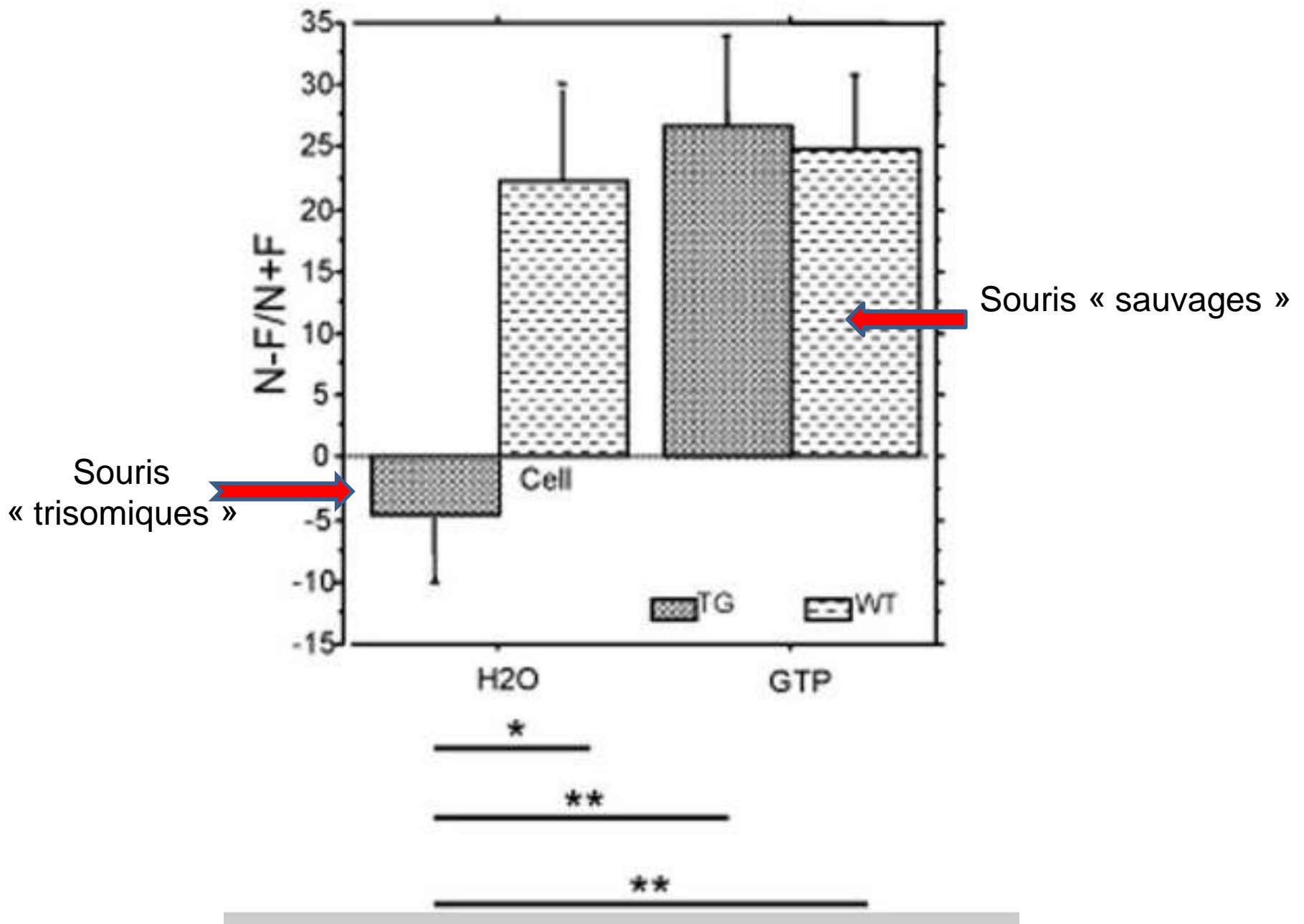
il est donc considéré comme un bon candidat expliquant le déficit intellectuel existant chez les patients trisomiques.

.

Pour comprendre l'effet de la surproduction des gènes de cette région, les chercheurs ont construit des modèles de souris transgéniques surexprimant ces gènes.

- Les chercheurs ont utilisé pour cela une molécule naturelle que l'on trouve en grande quantité dans le thé vert : l'épigallocatechine gallate (EGCG) de la famille des polyphénols.
- Ils ont donné aux souris comme seule boisson, pendant la gestation et jusqu'à l'âge des tests cognitifs, soit une infusion de thé vert soit un extrait de thé vert (le Polyphenon) :
- dans les deux cas les souris ont été testées pour leur capacité d'apprentissage dans un dispositif basé sur la reconnaissance d'objet :
- la souris est habituée à reconnaître deux objets disposés dans une cage pendant plusieurs jours de suite ; le test consiste à étudier la discrimination entre les objets et la mémoire à long terme.

.



- Le traitement à base d'EGCG a restauré des performances normales de mémorisation des objets.
- «Notre objectif est maintenant de confirmer cet effet du thé vert sur des modèles de souris plus proches de la trisomie 21 humaine», précise Jean Delabar.
- Chez l'homme, des études de toxicité devront d'abord être effectuées, car l'enzyme ciblée joue un rôle important dans le développement et le fonctionnement cérébral.

## ❑ Le programme de diminution de l'activité de la transmission GABA

Plusieurs équipes de Stanford (Etats-Unis) ont démontré l'existence de troubles de la transmission nerveuse GABA dans le cerveau de souris modèles de trisomie 21, les Ts65Dn.

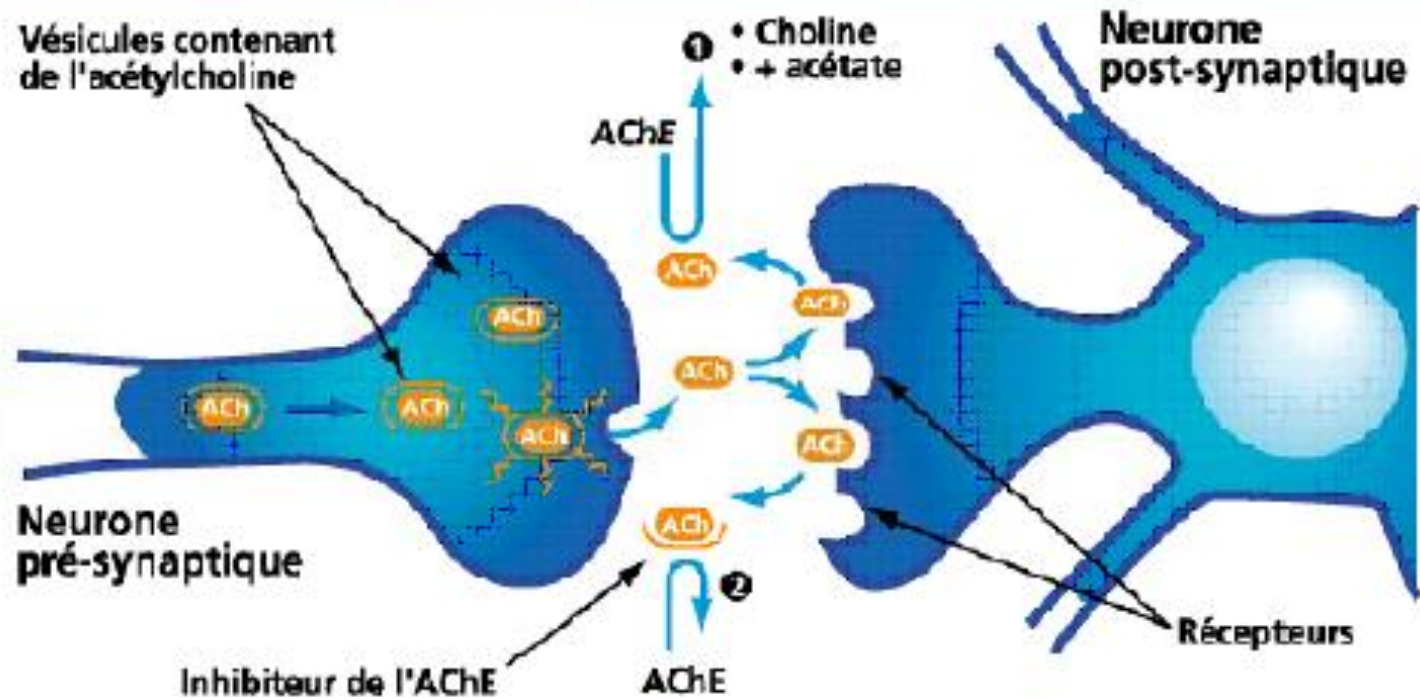
Elles ont montré que l'inhibition des récepteurs GABA entraînait une quasi-disparition de ces troubles, en particulier des troubles de mémoire.

Ces molécules pouvant avoir des effets secondaires, elles doivent être utilisées à des doses adaptées.

## □ Le programme d'utilisation d'un Inhibiteur de l'acétylcholinestérase : Donepezil

- Lors du fonctionnement normal d'une synapse cholinergique, l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) dégrade l'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique.
- Des inhibiteurs de cette enzyme ont été développés afin de réduire cette dégradation physiologique et renforcer ainsi la transmission synaptique cholinergique.
- Les atteintes cholinergiques sont corrélées fortement au degré de déclin cognitif
- D'autre part, les médicaments anti-cholinergiques (qui diminuent l'action de l'acétylcholine) ont montré des effets délétères sur la cognition
- Les déficits en neurotransmetteurs observés dans la maladie d'Alzheimer ont conduit à développer toute une série de molécules visant à les compenser.

# Mode d'action des IACE



❶ Normalement, l'acétylcholine ( ACh ) est scindée par l'acétylcholinestérase (AChE) en choline et acétate

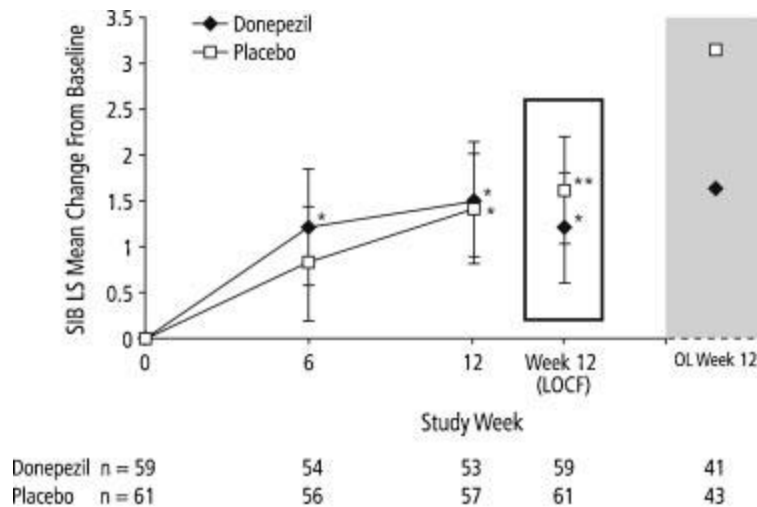
❷ L'inhibiteur de l'AChE ( ) bloque cet effet, augmentant ainsi la concentration et la durée d'action de l'ACh dans la synapse

- ❑ 4 études chez les patients trisomiques ont déjà été réalisées
  
- ❑ Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: A preliminary 24-week open trial. Am J Med Genet (2003)
  - 6 adultes
  
- ❑ Donepezil effects on language in children with Down syndrome: results of the first 22-week pilot clinical trial. Am J Med Genet (2003)
  - 6 enfants
  
- ❑ Preliminary Study of the Safety and Efficacy of Donepezil Hydrochloride in Children With Down Syndrome, Am J Med Genet (2007)
  - 7 enfants de 8 à 12 ans
  
- ❑ The Efficacy, Safety, and Tolerability of Donepezil for the Treatment of Young Adults With Down Syndrome Am J Med Genet (2009)
  - 123 patients trisomiques de 18 à 35 ans



## Résultats

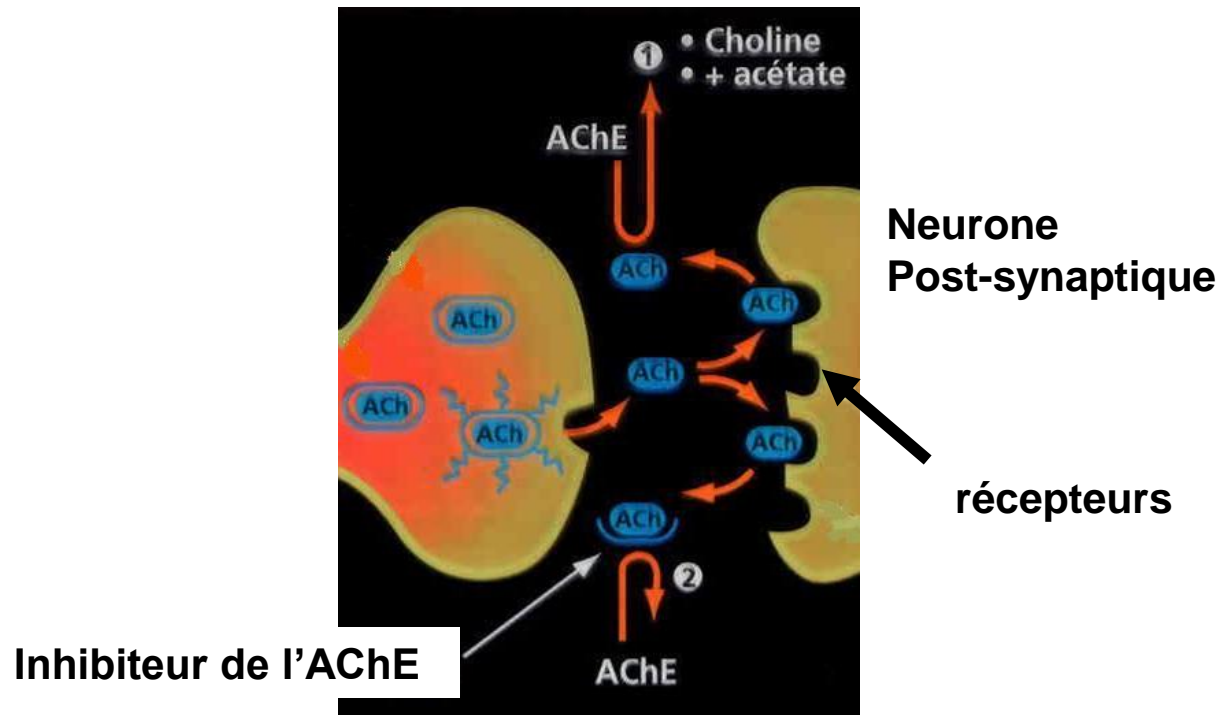
- Étude en aveugle du traitement contre un placebo
- Bonne tolérance du traitement dans la majorité des cas
  - Troubles digestifs,
- Amélioration de tests concernant l'évaluation des déficits intellectuels après une période de 12 semaine chez les sujets ayant pris le Donepezil % ceux ayant pris le placebo.



\* $P < 0.05$  vs. baseline; \*\* $P < 0.01$  vs. baseline.

- Donépézil : ARICEPT®

AMM 1997 révisée en 2001



**Education  
Pédagogie**

**Psychothérapie**

**Rééducation**

**Pharmacologie**

# conclusion

- ❑ De nombreuses pistes thérapeutiques existent afin d'améliorer les capacités cognitives des enfants et des adultes trisomiques 21
- Ces recherches bénéficient
  - Soit des connaissances qu'apportent d'autres maladies comme la maladie d'Alzheimer
  - Soit des modèles animaux, comme les modèles de souris trisomiques
- Il n'est pas insensé de penser que dans quelques années des traitements médicamenteux seront proposés aux enfants et adultes trisomiques
- ❑ Il importe surtout de ne pas ignorer les possibilités de prise en charge actuelles socio-éducatives.
- Dans toutes les études portant sur les essais médicamenteux chez des patients avec retard mental (syndrome X fragile,...) l'environnement apparaît comme un facteur primordial dans les résultats obtenus.

marche (mois)

