



4^e Prix international Sisley-Jérôme Lejeune

Paris, le Jeudi 17 octobre 2013

Musée d'Histoire de la Médecine,
Université Paris Descartes - 12 rue de l'école de Médecine



4^e édition du Prix international Sisley-Jérôme Lejeune
Pour la recherche thérapeutique sur les maladies génétiques de l'intelligence
Musée d'histoire de la Médecine, Jeudi 17 octobre 2013 à 19h00

Fort de 3 éditions qui ont dessiné un réseau de chercheurs primés riche et prometteur, le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune dévoile dans cette 4^{ème} édition un palmarès ambitieux, sous la présidence du Pr Arnold Munnich, Professeur à l'université Paris-Descartes et chef du département de génétique de l'hôpital Necker-Enfants malades.

D'une part, deux chercheurs émérites sont primés en 2013, au lieu d'un jusqu'alors, d'autre part, l'expertise de ces lauréats couvre deux champs cruciaux et complémentaires de la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique : la recherche fondamentale sur des modèles murins et la recherche clinique au plus près des patients atteints de retards mentaux.

Le Prix Jeune Chercheur – Jérôme Lejeune est également décerné à cette occasion à 3 talents récompensés pour leurs travaux encourageants dans ce domaine de recherche.

La persévérance porte ses fruits : après des années de découvertes successives, en quelques mois différentes pistes thérapeutiques se dessinent plus nettement et les chercheurs récompensés par le international Prix Sisley - Jérôme Lejeune sont à la pointe de cette actualité formidable.



SOMMAIRE

Pr Arnold Munnich, Président du jury du Prix international Sisley – Jérôme Lejeune 2013 « La France doit redevenir ambitieuse »	Page 4
Dr. Valérie Legout, Directrice internationale de la recherche de la Fondation Jérôme Lejeune « La Fondation Jérôme Lejeune : un catalyseur et un centre de ressources pour la recherche »	Page 7
L'ÉVÈNEMENT Distinguer les talents de la recherche thérapeutique	Page 8
Les déficiences intellectuelles d'origine génétique : de quoi parle-t-on ? Peut-on les guérir ?	Page 10
Recherche sur la trisomie 21 : vers de nouvelles évidences ! Analyse de 2 publications récentes qui ont fait parler d'elles	Page 11
LES LAUREATS 2013	Page 13
LES ORGANISATEURS	Page 24

« La France doit redevenir ambitieuse »

Entretien avec le Pr Arnold Munnich,
président du jury du Prix international Sisley-Jérôme Lejeune 2013



Fondation Lejeune: Le Prix Sisley – Jérôme Lejeune récompense chaque année depuis 4 ans des chercheurs émérites et des jeunes chercheurs qui se distinguent par la qualité de leurs travaux dans le domaine de la génétique et plus précisément dans celui des déficiences intellectuelles d'origine génétique comme la trisomie 21. Vous qui avez suivi en tant que président de l'association française de génétique clinique et de conseil en génétique, les grandes évolutions dans le domaine de la génétique depuis 30 ans. Quelles sont les plus marquantes? Quel est le rôle de la France ?

Professeur Arnold Munnich : Notre pays a été précurseur dans le domaine de la génétique médicale. A la fin des années 50, la découverte du français, Jérôme Lejeune, a permis d'établir pour la 1^{ère} fois au monde un lien entre un retard mental et un problème chromosomique. Cette découverte a posé les bases d'une nouvelle discipline, la cytogénétique, et ouvert un incroyable champ d'investigations pour la génétique moderne. Jérôme Lejeune a reçu pour cette découverte le prix Kennedy et le William Allen Memorial Award, la plus haute distinction en génétique au monde.

La France était pionnière aussi au début de l'élaboration de la carte génétique. Mais son rôle et sa visibilité se sont affaiblis depuis. Aujourd'hui, la France n'est pas bien positionnée sur le séquençage du génome. Or le séquençage a permis la découverte des gènes responsables d'un nombre croissant de mécanismes de déficiences mentales. La France accuse du retard aujourd'hui notamment pour les nouvelles méthodes de séquençage à haut débit qui permettent d'observer les altérations des gènes. En revanche, les Français sont particulièrement compétents lorsqu'il s'agit d'établir des corrélations entre la génétique et les tableaux cliniques.

FJL : Le lien entre la génétique et les patients : c'est bien la direction que vous avez privilégiée en créant l'Institut IMAGINE à Necker ?

AM : C'est exact. On peut aussi rappeler que le grand spécialiste de ce lien entre clinique et génétique a d'abord été Jérôme Lejeune lui-même. Il a joué un rôle très important, vraiment pionnier en la matière. C'était un chercheur mais aussi un médecin pour qui l'observation de ses patients constituait le cœur de sa pratique. C'est cette capacité d'observation qui fut déterminante dans ses travaux. La France possède un réseau de centres associant génétique moléculaire et génétique médicale, ce qui lui confère un avantage compétitif évident.

FJL : Partant de ce succès, comment faire encore mieux aujourd'hui ? De quoi les chercheurs ont-ils besoin ?

AM : L'enjeu majeur est que l'on s'aperçoit qu'il y a pratiquement autant de gènes que de malades. Chaque malade représente un cas particulier. A la différence de la mucoviscidose où on retombe toujours sur le même gène, pour le retard mental, il y a peu d'enfants qui souffrent de la même chose. Donc chaque malade et chaque maladie est différente de la voisine. C'est complexe : d'une part on ne peut pas

généraliser et d'autre part il faut payer très cher pour financer le séquençage. Ce qui me soucie le plus, c'est de constater que les besoins sont si grands en termes de financements et les ressources si faibles.

FJL : Vous êtes Président du jury du 4^{ème} Prix Sisley –Jérôme Lejeune. Quel est l'apport de cet évènement ?

AM : Très peu de fondations consacrent leurs travaux et leurs efforts au retard mental. Cet évènement de la Fondation Jérôme Lejeune est très utile. Il permet de mettre en lumière la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique et les avancées scientifiques enregistrées dans une perspective thérapeutique. Il permet aussi de développer la visibilité de pathologies qui concernent beaucoup de familles, et de diffuser des informations encourageantes pour elles. Il valorise les chercheurs, a pour ambition de susciter des vocations et de donner l'occasion de rencontres entre les acteurs institutionnels et opérationnels de la recherche.

FJL : Quelles sont les particularités du Prix 2013 ?

AM : Pour la 1^{ère} fois deux lauréats sont primés : le docteur Yann Hérault pour ses travaux sur des modèles de souris trisomiques et le professeur Lynn Nadel qui a mis au point des outils d'évaluation pour mieux comprendre les mécanismes du déficit des fonctions cognitives. L'édition de cette année exprime ainsi l'intérêt de la Fondation Jérôme Lejeune pour la recherche translationnelle (qui fait le lien entre la recherche fondamentale et sa traduction pour les patients), sa volonté forte d'améliorer les fonctions intellectuelles au bénéfice direct des patients et de leur famille.

FJL : Que pensez-vous de la récente effervescence de publications et de résultats encourageants dans le domaine de la trisomie 21, qu'il s'agisse des travaux de J. Lawrence, qui a réussi à réduire au silence le chromosome 21 surnuméraire, ou encore R. Reeves qui est parvenu à éliminer les symptômes de la maladie sur des souris grâce à l'injection d'une substance à la naissance ? Est-ce un pic éphémère, ou est-ce que cela traduit un intérêt nouveau des chercheurs dans ce domaine très spécifique ?

AM : ce sont des sujets de recherche nouveaux, qui créent une dynamique. La fatalité n'est plus de mise : ce n'est pas parce que c'est génétique qu'on ne peut rien faire. Là aussi on peut noter le rôle précurseur de la Fondation Jérôme Lejeune, qui il y a 15 ans s'est lancée, seule, en soutenant des équipes de recherche, sur la piste des traitements des déficiences intellectuelles d'origine génétique.

Par ailleurs le développement des méthodes d'analyse permet cette accélération : l'ouverture du champ des connaissances avec le séquençage, la réduction des coûts, la miniaturisation des systèmes, l'accélération des procédures. Tout cela à mon sens est remarquable. Derrière ces techniques, on découvre un très grand nombre de mécanismes différents de retard mental et chacun appellera des ripostes différentes. Il n'y aura pas une riposte unique.

FJL : Certaines pathologies bénéficient de plans nationaux de santé publique lorsque les responsables politiques y voient un enjeu de santé publique. Pour la trisomie 21, qui touche beaucoup d'enfants (la prévalence est de 1 conception sur 700 et de 1 naissance sur 2000) et qui inquiète en France plus de 800 000 femmes par an (n'étant pas une maladie héréditaire, elle peut toucher toutes les familles qui sont systématiquement inquiétées du fait de la généralisation des tests prénataux) que pensez-vous d'un Plan trisomie ?

AM : Sur le principe oui plus il y a de malades plus on peut se mobiliser. Avant même de parler de plan, il faudrait un volet trisomie 21 au plan national des maladies rares, afin de prendre en charge le poids social de la trisomie 21. Regardez ce qui est fait aux Etats-Unis : le plan santé voté il y a un an consacre un volet à la maladie d'Alzheimer. Dans ce cadre, un groupe transverse sur les maladies orphelines, principalement la trisomie 21, a été mis en place. Ce qui contribue directement à la promotion de la recherche sur la trisomie 21, car dans cette voie de recherche la problématique du nombre de patients est essentielle. Par ailleurs compte-tenu des implications avec la recherche sur la maladie d'Alzheimer, ce projet présente un intérêt évident pour la population générale.

Je ne vois pas aujourd'hui la France capable de prendre le pas des autres nations en vue de mener une politique de recherche ambitieuse. Quand je travaillais avec le président Nicolas Sarkozy, nous avons lancé le plan Alzheimer qui représentait un effort énorme. Aujourd'hui, avec 1 600 milliards de déficit, le gouvernement pratique le saupoudrage, à l'inverse d'une politique volontariste.

FJL : Que fait-on maintenant ? Sombre-t-on dans l'attentisme ou n'est-ce pas le moment justement de faire des choix stratégiques ? Est-ce que cela rejoint votre dénonciation cet été dans une tribune parue dans le Monde sur la loi autorisant la recherche sur l'embryon humain ?

AM : Je tenais surtout à démasquer les faux débats : que ce soit le mariage pour tous, la PMA pour tous, ou la recherche sur l'embryon. Ce sont des pseudo-avancées. Les vrais enjeux de recherche sont ailleurs, notamment dans le développement de centres d'excellence. Je ne le vois pas dans la politique actuelle car cette politique n'arbitre pas.

FJL : Pour vous, quelles sont les priorités ?

AM : La priorité est d'arrêter le saupoudrage qui conduit à l'inertie et à l'absence d'opportunités offertes aux chercheurs porteurs de projets innovants. Je rencontre une génération de jeunes chercheurs sacrifiée. Ils ne peuvent pas rester en France donc ils s'en vont hors de France. C'est une génération perdue.

FJL : Est-ce que à la modeste échelle de la Fondation Jérôme Lejeune, ce sont des éléments qui devraient être pris en compte ? Une ligne à suivre ?

AM : Oui. J'espère qu'une fondation telle que la Fondation Jérôme Lejeune a un rôle majeur, au même titre que d'autres fondations de recherche. C'est leur rôle que de montrer le chemin, d'ouvrir une voie que les autres n'ont pas le courage de prendre, d'attirer l'attention sur l'importance de ces pathologies, sur leur fréquence, parce que le retard mental touche un enfant sur 200, vous vous rendez compte ! Ce n'est pas une petite affaire. Il s'agit de se dire qu'il faut enclencher un effort considérable pour orienter, pour augmenter l'efficacité, pour mutualiser les moyens. Il manque clairement en France une volonté politique, une ambition pour développer la recherche au service des patients atteints de la trisomie 21 et des autres déficiences intellectuelles d'origine génétique.

*Arnold Munnich est Professeur à l'université Paris-Descartes,
chef du département de génétique de l'hôpital Necker-Enfants malades*



Dr. Valérie Legout

**2013 : rejoint la Fondation Jérôme Lejeune en tant que
Directrice internationale de la recherche**

**Expertise sur le développement clinique spécialisé dans le
système nerveux central**

Mastère à Sciences Po Paris, Gestion et Politiques de Santé

Doctorat en Médecine, Paris VII

« La Fondation Jérôme Lejeune : un catalyseur et un centre de ressources pour la recherche »

La recherche est la priorité de la Fondation Jérôme Lejeune. Elle s'oriente vers le patient en contribuant à sa meilleure santé afin que ses besoins fondamentaux soient satisfaits. Et c'est là que la Fondation Jérôme Lejeune remplit pleinement son rôle d'acteur sociétal en contribuant à mieux expliciter les limitations dont souffrent les patients trisomiques – et les autres malades génétiques de l'intelligence – afin d'y apporter des réponses. Pour se faire, l'ambition constante de la Fondation Jérôme Lejeune est de déployer tous les moyens possibles, grâce à la générosité et à la confiance renouvelée de ses donateurs, au service des voies de recherche pour améliorer les capacités cognitives des déficients intellectuels.

La Recherche est par nature transdisciplinaire et pluri-professionnelle et doit être réalisée dans une approche translationnelle. Cette méthode intégrée de recherche associe aux équipes de recherche fondamentale les équipes cliniques et aussi toutes les autres expertises nécessaires afin de traduire rapidement les avancées de la recherche en projets médicaux au bénéfice des patients.

L'ambition de la Fondation Jérôme Lejeune est également de se développer au niveau européen et plus largement à l'international notamment au travers de la Jérôme Lejeune Fondation, créée aux USA en 2012. Ce développement est fondé sur la « convergence » des communautés médicales et scientifiques, ainsi que sur des partenariats, au service d'une recherche performante, visible et reconnue servant des programmes pertinents qui rayonnent et sont pourvoyeurs de résultats.

Pour le plus grand bénéfice des patients, la Fondation Jérôme Lejeune agit comme catalyseur en soutenant les équipes qui sont leaders dans leur domaine. Véritable centre de ressources, aussi bien scientifiques que financières, la Fondation Jérôme Lejeune donne les moyens aux équipes de recherche, fondamentales et cliniques, d'agir et de progresser dans tous les domaines scientifiques et médicaux en fonction des perspectives de bénéfices qui peuvent être procurés aux patients.

L'intérêt et la pertinence des travaux sur la trisomie 21 et sur les pathologies génétiques associées à un retard mental sont aujourd'hui reconnus à l'échelle internationale. La recherche dans ce domaine est particulièrement dynamique en Europe, au Japon et aux USA. Elle est porteuse de grands espoirs. Les récentes publications le démontrent.

AGENDA : la Fondation Jérôme Lejeune lancera en janvier 2014 un appel à projets sur le lien étroit entre trisomie 21 et maladie d'Alzheimer.

L'ÉVÈNEMENT

Distinguer les talents de la recherche thérapeutique

Les Prix scientifiques Sisley - Jérôme Lejeune

Depuis sa création, la Fondation Jérôme Lejeune a joué un rôle précurseur dans le développement de la recherche thérapeutique pour les déficiences intellectuelles d'origine génétique, et notamment pour la trisomie 21. Par exemple, plus de 400 travaux de recherche ont été financés depuis 2006, en France et à l'international, permettant de faire progresser la connaissance sur ces pathologies et de commencer à définir des stratégies thérapeutiques (plus d'informations dans la plaquette recherche et les fiches programmes jointes à ce dossier).

La Fondation Jérôme Lejeune a la volonté de donner plus de visibilité à ces travaux pour informer des progrès de la recherche et favoriser de nouveaux talents. C'est pourquoi elle attribue pour la 4^{ème} année deux prix :

- 1) Le Prix international Sisley-Jérôme Lejeune
- 2) Le Prix Jeune Chercheur-Jérôme Lejeune

1) Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune

La **Fondation Jérôme Lejeune** a créé le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune pour **promouvoir la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique**. Ce prix récompense un chercheur dont les travaux ont contribué à faire avancer significativement cette voie de recherche. La Fondation Sisley a généreusement accepté de soutenir et financer ce Prix pour un montant de 30 000 €.

Ce Prix témoigne de la volonté de la **Fondation Jérôme Lejeune** et de la **Fondation Sisley** de **dynamiser et d'encourager la recherche thérapeutique** en récompensant des travaux réalistes et ambitieux dans le domaine des maladies génétiques de l'intelligence qui restent incurables aujourd'hui. Par ailleurs, ce Prix permet de **faire connaître l'état d'avancement de la recherche de traitements** aux familles concernées et à l'ensemble de la société.

Membres du jury du Prix international Sisley-Jérôme Lejeune 2013

- Arnold Munnich – Génétique médicale, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, Président du jury
- Marie-Claude Potier – Présidente du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, Paris
- Nathalie Cartier-Lacave – Vice-présidente du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, Paris
- Aimé Ravel – Membre du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, Paris
- Roger Reeves – Lauréat du Prix International Sisley-Jérôme Lejeune 2012, Baltimore

2) Le Prix Jeune Chercheur - Jérôme Lejeune

Le Prix Jeune Chercheur - Jérôme Lejeune a été créé par la **Fondation Jérôme Lejeune** avec pour principal objectif de **susciter de nouvelles vocations de chercheurs pour la recherche thérapeutique** dans le domaine de la déficience intellectuelle d'origine génétique.

Aujourd'hui en France peu de chercheurs s'orientent dans cette voie. **Ce champ d'investigation a besoin d'être encouragé sur les plans fondamental et clinique.**

En soutenant les études de deux thésards en France, la Fondation Jérôme Lejeune encourage leur engagement dans cette voie de recherche, convaincue que ces initiatives seront source d'innovations scientifiques pour la recherche française.

Membres du jury pour le Prix Jeunes Chercheurs-Jérôme Lejeune 2013

- Marie-Claude Potier – CNRS, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, Présidente du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune (Présidente du Jury)
- Nathalie Cartier-Lacave – Inserm, Paris, Vice-présidente du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune
- Jacqui Beckmann – Génétique Médicale, Lausanne
- Henri Bléhaut – Directeur de recherche, Fondation Jérôme Lejeune, Paris
- Henri Cousse – Conseiller Scientifique, Castres
- Jean-Maurice Delabar – CNRS, Paris
- Yann Héroult – Institut Génétique de la Souris, Illkirch
- Pierre Kamoun – Président honoraire du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune
- Valérie Legout – Directeur international R&D Fondation Jérôme Lejeune
- Isabelle Mansuy – Neurosciences, Zürich
- Olivier Manzoni – Inserm, Marseille
- Marie-Geneviève Mattei – Génétique, Marseille
- André Mégarbané – Génétique médicale, Beyrouth
- Clotilde Mircher – Génétique médicale, Institut Jérôme Lejeune, Paris
- Fanny Mochel – Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris
- Marie-Christine Mouren-Simeoni – Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, Paris
- Vincent des Portes – Neuropédiatrie, Lyon
- Aimé Ravel – Pédiatrie, Institut Jérôme Lejeune, Paris
- Alexandre Reymond – Centre intégratif de génomique, Lausanne
- Daniel Satge – Anatomopathologie, Montpellier
- Emilie Schlumberger – Neuropédiatrie, Paris
- Michel Simonneau – Neurogénétique Inserm, Paris
- Pierre-Marie Sinet – Génétique médicale CNRS, Paris
- Sylvie Tordjman – Pédopsychiatrie, Rennes

Les déficiences intellectuelles d'origine génétique : de quoi parle-t-on ? Peut-on les guérir ?

Trisomie 21, X-fragile, syndrome de Rett, cri du chat, Williams-Beuren, monosomies, ces maladies ont en commun d'avoir une origine génétique et d'entraîner une déficience intellectuelle. Ces maladies génétiques peuvent affecter un seul ou plusieurs gènes. Leur gravité est très variable. Le déficit intellectuel lui-même peut être isolé, ou accompagné d'autres troubles, physiques ou comportementaux, comme les troubles autistiques.

Parfois, une anomalie perturbe le message génétique nécessaire au développement et à la vie de la personne. Un seul gène ne fonctionnant pas ou fonctionnant trop fort peut entraîner des effets négatifs sur le système neurobiologique de la personne, et ainsi affecter ses facultés intellectuelles : la mémoire, la maîtrise du langage, les capacités d'abstraction, de concentration, d'attention, la facilité à se repérer dans l'espace.

Le caryotype de la personne atteinte peut révéler un excès ou un défaut de chromosomes entiers, ou de morceaux de chromosomes, et donc de gènes. Par exemple la trisomie 21 est liée à un chromosome 21 surnuméraire. Les progrès des techniques génétiques ont permis de mettre en évidence des micro-délétions (défaut de gènes produisant une information génétique tronquée) qui sont à l'origine de syndromes spécifiques rares comme les syndromes de Williams-Beuren, de Smith-Magenis, d'Angelman, de Prader-Willi.

Par ailleurs, un gène peut aussi mal fonctionner, comme c'est le cas par exemple de l'X-fragile.

Le nombre d'anomalies génétiques entraînant une déficience intellectuelle est important : les scientifiques en ont répertorié à ce jour plusieurs centaines, et la liste est loin d'être close. Aujourd'hui, médecins spécialistes et chercheurs pensent qu'on ne connaît même pas la moitié des causes de retard mental d'origine génétique. Cependant, chaque personne atteinte est unique dans sa manière de supporter l'excès ou l'insuffisance de gènes.

Les objectifs de la recherche

Pourquoi traiter ? La déficience intellectuelle, qui touche les personnes atteintes de trisomie 21, constitue leur principal handicap. Elle les empêche d'être autonomes et d'être bien intégrées. Tous les patients avec un déficit intellectuel se trouvent confrontés aux mêmes difficultés. La finalité de la recherche sur les déficiences intellectuelles est donc de parvenir à prévenir et/ou à trouver un traitement qui améliore les fonctions intellectuelles des malades pour leur permettre d'acquies davantage d'autonomie.

Améliorer les capacités intellectuelles : l'objectif de la recherche dans le domaine des déficiences intellectuelles d'origine génétique est de prendre en charge la déficience intellectuelle et d'améliorer les capacités d'autonomie des personnes atteintes.

Développer des outils d'évaluation : des médecins, des psychologues et d'autres spécialistes, notamment à l'Institut Jérôme Lejeune qui comprend une consultation médicale spécialisée, travaillent à la mise au point d'outils d'évaluation pertinents pour améliorer les capacités et la qualité de vie des personnes déficientes intellectuelles.

Recherche sur la trisomie 21 : vers de nouvelles évidences !

Analyse de 2 publications récentes qui ont fait parler d'elles

Découverte d'une molécule potentiellement intéressante

Roger Reeves, professeur à l'Institut de médecine génétique de l'Université Johns Hopkins (USA) et lauréat 2012 du Prix Sisley-Jérôme Lejeune, est l'un des principaux auteurs d'une nouvelle publication, très encourageante, sur la trisomie 21.

La revue *Science Transnational Medicine* a publié début septembre les résultats de travaux novateurs conduits par une équipe de l'Université John Hopkins à Baltimore (Maryland, Etats-Unis) en partenariat avec des chercheurs du NIH (Instituts nationaux de la santé).

Ces chercheurs ont inoculé à des souris modèles de trisomie 21 une substance qui a non seulement permis le développement normal de leur cervelet, mais aussi dopé leurs capacités de mémorisation et d'apprentissage, ce qu'ils n'espéraient pas au lancement de leurs travaux. Ces capacités sont en effet réputées dépendre surtout de l'hippocampe. L'une des difficultés de la trisomie 21 provient d'une atteinte des capacités cognitives, ce qui fait de cette publication un événement, même si le Pr Roger Reeves souligne qu'il ne sait pas encore les effets qu'aurait cette substance chez l'homme.

Pour le Dr Marie-Claude Potier, Présidente du Conseil scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, " ces résultats remarquables ouvrent un champ nouveau de traitements potentiels de la trisomie 21, tant sur le fond que sur la forme. Sur le fond, le Pr Roger Reeves met le doigt sur l'influence peu connue du cervelet sur les capacités cognitives et la possibilité de traiter à la fois les défauts de développement du cervelet et les déficits cognitifs dans la trisomie 21. Sur la forme, il élabore un traitement potentiel basé sur une seule injection d'un agoniste de la voie Sonic hedgehog à la naissance qui rétablit les déficits cognitifs au stade adulte. Le même type de traitement est envisagé pour traiter les grands prématurés. "

Réduire le chromosome 21 surnuméraire au silence

Des chercheurs nord-américains ont réussi, *in vitro*, à inactiver partiellement l'expression du chromosome 21 surnuméraire : analyse des travaux publiés en juillet 2013 dans la prestigieuse revue scientifique *Nature*¹.

L'enjeu : une intuition du Pr Lejeune

C'est avec beaucoup d'intérêt que la communauté scientifique a découvert la publication de plusieurs équipes de recherche, réalisée sous la direction de Jeanne B. Lawrence, en interaction avec la firme californienne Sangamo Biosciences³. En se basant sur un mécanisme naturel bien connu se produisant au cours du développement des embryons de sexe féminin, ils sont parvenus, *in vitro*, à inactiver partiellement le chromosome surnuméraire dans la trisomie 21. Déjà, dans les années 80, le Pr Lejeune évoquait cette piste dans des congrès, sans avoir techniquement comment la mettre en œuvre.

Un peu de méthodologie

La femme possède deux chromosomes sexuels X. On sait rendre silencieux un chromosome de la paire XX par l'activation d'un gène nommé XIST (X-inactivation gene). Celui-ci est à l'origine de la production d'une grande quantité d'ARNs non codant qui vont, en quelque sorte, " emmail-loter " ce chromosome,

modifiant ainsi sa structure. Son ADN ne peut plus, alors, s'exprimer pour produire des protéines. Ce chromosome transformé va constituer ce que l'on appelle le corpuscule de Barr. Les chercheurs ont eu l'idée d'isoler ce gène XIST et de l'insérer dans l'un des trois chromosomes 21 d'une cellule d'une personne trisomique. Pour y parvenir, ils ont prélevé des cellules (lymphocytes) d'un patient trisomique et les ont reprogrammées en cellules souches pluripotentes (ou cellules iPS, Induced Pluripotent Stem cells), ce qui permet leur différenciation ultérieure en tous types de cellules, au gré des chercheurs (les iPS, dérivées de n'importe quels types de cellules différenciées, possèdent toutes les caractéristiques des cellules souches embryonnaires).

Puis ils ont inséré le gène XIST dans l'un des trois chromosomes 21 en utilisant la technologie des nucléases à doigts de zinc (c'est-à-dire en utilisant des protéines capables de détecter des segments d'ADN déterminés et de les sectionner). En l'espace de quelques jours, ils ont observé des changements d'état du chromosome modifié : les ARNs produits par le gène XIST ont emmaillotté le chromosome 21 surnuméraire, transformé à son tour en corpuscule de Barr.

Les auteurs de l'étude ont ensuite réalisé une série d'expériences afin de vérifier que ce chromosome était bien inactivé. Ils se sont ainsi intéressés à l'expression individuelle d'une dizaine de gènes portés par le chromosome 21, et notamment à celle du gène de l'enzyme DYRK1A dont la surexpression serait impliquée dans la déficience intellectuelle des trisomiques, et à celle du gène de la protéine APP (Protéine Précurseur de l'Amyloïde, potentiellement à l'origine des plaques amyloïdes retrouvées dans le cerveau des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer) qui, surproduite, explique le risque de développement précoce d'une maladie d'Alzheimer chez les patients. Dans tous les cas, les techniques utilisées ont mis en évidence la régression complète ou partielle de l'expression de ces gènes. Au total, la réduction de l'expression globale des gènes du chromosome 21 a été de l'ordre de 20%. Au niveau du phénotype cellulaire, les chercheurs ont montré que l'inactivation du chromosome 21 surnuméraire permettait de corriger en partie les troubles de la croissance cellulaire et de la différenciation observés dans les cellules atteintes de trisomie 21.

Des approches différentes, pour un objectif commun

La mise au point de ce modèle pourrait permettre le développement de médicaments susceptibles de rééquilibrer les processus cellulaires et les pathologies associées dans le cadre de la trisomie 21. Cette étude s'est appuyée sur les résultats antérieurs d'autres laboratoires de recherche, dont ceux du Pr André Mégarbané, de l'Institut Jérôme Lejeune, référencés dans l'article. Elle s'inscrit aussi dans la suite des travaux remarquables présentés fin 2012 par une autre équipe américaine, basée à Seattle, dirigée par le Dr Russell. Ces chercheurs ont décrit une autre méthode pour corriger la trisomie 21 humaine in cellulo, également pour de futures applications expérimentales et cliniques. Dans ce cas, il s'agissait d'expulser des cellules trisomiques le chromosome supplémentaire afin d'augmenter le nombre de cellules disomiques, qui possèdent ainsi un nombre corrigé de chromosomes.

A ce jour... et pour la suite

S'il est bien trop tôt pour espérer dans un avenir proche une transposition du niveau cellulaire au niveau médical de ce modèle utilisant des iPS dérivées de cellules de patients, il est encourageant de prendre connaissance de ces avancées. Gardons les yeux rivés sur les perspectives que nous offre une recherche de qualité !

1. Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang JC, Kolpa HJ, Cotton AM, Carone DM, Carone BR, Shivak DA, Guschin DY, Pearl JR, Rebar EJ, Byron M, Gregory PD, Brown CJ, Urnov FD, Hall LL, Lawrence JB. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature*. 2013.
2. Département de Biologie Cellulaire et Biologie du Développement, Université de l'Ecole de Médecine du Massachusetts à Worcester, près de Boston aux États-Unis. L'équipe canadienne ayant participé à l'étude appartient au département de Génétique Médicale de l'université de Colombie Britannique à Vancouver.
3. Sangamo BioSciences est une société biopharmaceutique en stade clinique axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de protéines liant l'ADN (ZFP Technology) pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

LES LAUREATS 2013

1. Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune

Rencontre avec les acteurs des nouveautés



1.1. Pr Yann Héroult

Cette année, les membres du jury ont décidé de co-décerner le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune au **Professeur Yann Héroult**, pour récompenser ses travaux novateurs sur la recherche d'un traitement contre la trisomie 21.

Yann Héroult dirige l'Institut Clinique de la Souris, CNRS, INSERM, depuis 2010, au sein de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) d'Illkirch.. Il est directeur de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), ancien élève de l'Ecole Normale de Lyon et Docteur es Sciences de l'université de Lyon. Biologiste de formation, il s'est spécialisé en embryologie et en génétique chez la souris.

Le Pr Yann Héroult est un des experts mondiaux de la recherche fondamentale sur des modèles murins de la trisomie de la région du Mmu17, souris qui présentent des défauts de la mémoire de reconnaissance, de la mémoire à court terme et d'apprentissage. L'objectif de ce chercheur et de son équipe française est d'élucider le rôle des gènes dans le développement de déficiences intellectuelles. En particulier, le Pr Yann Héroult cherche :

- à compléter la carte génotype-phénotype en corrélation avec les données tirées des patients atteints de trisomie 21 (voir ci-dessous le travail d'évaluation du Pr Lynn Nadel)
- à identifier les gènes responsables des phénotypes observés sur les modèles murins
- à évaluer de nouvelles approches thérapeutiques
- à développer de nouveaux modèles de maladies rares qui causent des déficiences intellectuelles

Dans ce cadre, il s'est penché sur le gène de la cystathionine bêta synthase (CBS), enzyme qui participe à la neurotransmission et a découvert que la surexpression de ce gène du fait du chromosome 21 surnuméraire conduit à elle seule à des déficits de la mémoire. Ce ciblage du gène CBS et sa forte responsabilité dans les phénotypes de la trisomie 21 ouvre une voie thérapeutique très encourageante pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de trisomie 21, surtout sur le plan cognitif.

Extrait de ses publications :

- ✓ Héroult, Y., M. Rassoulzadegan, F. Cuzin, and D. Duboule. 1998. Engineering chromosomes in mice through targeted meiotic recombination (TAMERE). *Nat Genet* 20:381-384.
- ✓ Kmita, M., N. Fraudeau, Y. Héroult, and D. Duboule. 2002. Serial deletions and duplications suggest a mechanism for the collinearity of Hoxd genes in limbs. *Nature* 420:145-150.
- ✓ Dierssen, M., Y. Héroult, and X. Estivill. 2009. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to down syndrome. *Physiol Rev* 89:887-920.

Pr Yann Héroult – interview

Fondation Jérôme Lejeune : Vous avez longtemps travaillé sur les modèles de murins, pouvez vous nous expliquer en quoi ont consisté vos travaux à l'origine ? Quel était votre objectif et quelles difficultés avez-vous rencontrées ?

Yann Héroult : Les travaux que nous avons engagés dans mon équipe depuis plus de 12 ans visent à mieux comprendre les mécanismes qui sont perturbés dans la trisomie 21.

Comme vous le savez la trisomie 21 résulte de la présence d'une troisième copie du chromosome 21 qui conduit à l'apparition d'un ensemble d'altérations. Les plus connues sont celles qui affectent les performances intellectuelles et la morphologie. L'origine de ces altérations et l'identification des gènes du chromosome 21 contribuant à ces altérations restent encore un défi. Des études chez l'homme d'un petit nombre de patients portant des duplications partielles du chromosome 21 a permis d'avancer dans la compréhension de l'importance de certaines régions du 21 dans quelques altérations.

Pour continuer ces études nous avons développé des approches génétiques chez un organisme modèle, la souris, pour discerner les changements au niveau des cellules, de l'expression des gènes et des molécules qui sont induits par la présence d'une troisième copie des gènes du chromosome 21. En effet on sait depuis fort longtemps que la souris et l'homme présente un grand nombre de gènes, qui sont similaires, on parle de gènes homologues.

Lorsque nous avons commencé ces travaux dans les années 2000, la séquence des génomes chez l'homme et la souris n'était pas encore terminée. L'ordre des gènes sur les chromosomes 21 et les régions similaires dans le génome de la souris étaient à peine identifiés. Il nous a fallu vérifier et valider un certain nombre de données avant de pouvoir nous engager dans des travaux qui allait prendre plusieurs années. Nous avons l'ambition d'appliquer des approches d'ingénierie des chromosomes qui permettent de bricoler les chromosomes dans le génome de la souris. Nous voulions rendre les souris trisomiques en induisant des copies en tandem de région homologue au chromosome 21. Ce fut un long travail de plusieurs années avec la contribution de plusieurs étudiants en thèse et de nombreux membres de mon équipe. Tous ensemble nous travaillions pour créer ces modèles tout d'abord dans des cellules embryonnaires souches animales puis ensuite pour obtenir des souris avec ces modifications. Nous devions générer au moins trois modèles pour couvrir l'ensemble des régions homologues au chromosome 21 chez la souris et compléter les modèles existants. Certains modèles sont arrivés plus rapidement que d'autres commencés plus tôt. Chaque région avait ses particularités, était plus ou moins facile à cibler, se prêtait plus au moins facilement à ces remaniements chromosomiques. Pour obtenir notre premier modèle et commencer à l'étudier il nous a fallu plus de cinq années et pourtant nous n'avons pas perdu de temps. Les autres sont arrivés ensuite plus facilement. Maintenant nous avons six modèles différents et fort de nos connaissances nous avons levé un certain nombre de difficultés, nous permettant de réduire ce temps de création à deux années. Mais la difficulté majeure était devant nous, réaliser des études fonctionnelles pour rechercher les similitudes entre nos modèles et la trisomie 21... très rapidement nous avons compris qu'il nous faudrait prendre encore plus de temps pour étudier ces modèles mais heureusement nous avons trouvé de merveilleux collaborateurs qui nous ont aidés dans cette aventure.

FJL : Vous continuez à compléter la carte génotype-phénotype en corrélation avec les données tirées des patients atteints de trisomie 21 : pouvez vous nous expliquer en quoi cela consiste ?

Yann Hérault : Le chromosome 21 (HSA21) comporte plus de 350 gènes dont nous ne connaissons pas encore toutes les fonctions. Nous voulons comprendre quel est l'impact de certains gènes dans la trisomie 21. C'est-à-dire déterminer les conséquences du changement de génotype sur les phénotypes, sur l'expression des altérations caractéristiques de la trisomie 21. Nous avons constitué un ensemble de modèles souris trisomiques pour différentes régions du chromosome 21 afin de voir quels sont les traits qui sont affectés par chacune des régions. En effet une grande région d'homologie avec HSA21 se trouve sur le chromosome 16 de la souris (MMU16). D'autres régions homologues au HSA21 sont situés sur les chromosomes souris MMU17 et MMU10. Historiquement deux trisomies partielles de MMU16 portant une région dite critique ont été étudiées en détail. Ces trisomies conduisent à des modifications moins sévères que ceux observés chez l'homme. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que plusieurs gènes du HSA21 situés dans d'autres régions homologues au HSA21 chez la souris interviennent et probablement interagissent pour induire les altérations observées chez les personnes trisomiques. Nous avons donc étudié les phénotypes de nos différents modèles souris correspondant à des ensembles de gènes du Hsa21 en développant des analyses standardisées pour évaluer les performances cognitives des animaux. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que certaines régions seulement du chromosome 21 étaient impliquées dans les déficiences intellectuelles, et que les gènes de ces régions interagissaient entre eux. Ils étaient capables de modifier les phénotypes, les altérations induites par d'autres gènes du Hsa21. Cette hypothèse est étayée par plusieurs modèles souris que d'autres collaborateurs ou que mon équipe avons créés. Les interactions entre gènes sont certainement responsables des phénotypes très variables observées chez les personnes trisomiques mais aussi contribuent à la variabilité de la déficience intellectuelle.

FJL : Vous cherchez à analyser des gènes responsables des phénotypes observés sur les modèles murins : pourquoi travailler sur des modèles murins (et pas des hommes par exemple), et en quoi consistent les travaux (nombre de modèle murins nombre de gènes...) ?

YH : Nous continuons à travailler sur des organismes modèles comme la souris pour mieux comprendre les mécanismes de la mémoire ou de la cognition qui sont perturbées dans la trisomie 21. Nous avons accès grâce aux modèles souris à des tissus et à des structures du cerveau très difficile à étudier chez l'homme. Nous pouvons tout en respectant la réglementation, l'éthique et le bien-être animal, prélever des échantillons de tissus qui nous permettent d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires. De plus nous contrôlons avec beaucoup de soin l'environnement de nos souris pour pouvoir comparer les animaux « normaux » avec les animaux trisomiques. Enfin les lignées de souris de laboratoire sont généralement consanguines. Cet avantage est très particulier mais il permet de comparer des individus dont le patrimoine génétique est identique à 99%.

FJL : Vous vous êtes penché sur le gène de la cystathionine bêta synthase (Cbs) : pouvez vous nous expliquer le rôle de ce gène (et notamment dans la trisomie) : quelles sont les perspectives pour la recherche ?

YH : Le gène de la CBS est connu pour être impliqué dans le métabolisme de la méthionine et dans une autre maladie chez l'homme, aussi associée à une déficience intellectuelle. Nous avons analysé une souris trisomique pour une région du chromosome 21 qui comprend le gène de la CBS et nous avons pu observer une baisse des performances de reconnaissance et de mémoire dans ce modèle. Par des études

complémentaires basées principalement sur des expériences de génétiques nous avons accumulé de nombreux éléments démontrant l'implication de ce gène dans la trisomie 21. Nous sommes convaincus maintenant que ce gène de la CBS joue un rôle primordial dans la trisomie 21 même si nous ne connaissons pas encore tous les mécanismes sous-jacents. Nous sommes en train de les déchiffrer pour essayer de déterminer les meilleurs moyens d'actions pour contrecarrer la présence de ces 3 copies de la CBS chez les patients trisomiques. Nous avons déjà contribué à deux études de candidats médicaments, ciblant une autre voie perturbée dans nos modèles et pour la deuxième un autre gène candidat. Ces pistes sont prometteuses et avec cette nouvelle piste sur la CBS nous avons plusieurs moyens d'actions pour contrecarrer les effets de la trisomie sur les performances cognitives.

FJL : La recherche thérapeutique est au cœur de vos recherches : quelles sont les prochaines étapes ?

Les prochaines étapes sont de trouver des molécules actives qui permettront de compenser ou de rétablir des performances intellectuelles tout d'abord chez nos souris modèles. Par exemple avec des molécules qui diminuerait l'activité de la CBS à un niveau normal nous pourrions rétablir les performances de nos modèles dans des tests de reconnaissance ou de mémoire. Nous pourrions aussi déterminer si ces molécules n'ont pas d'effets secondaires plus importants que le bénéfice qu'elles apportent. C'est une étape cruciale qui malheureusement conduit à l'arrêt de plus de la moitié des molécules en développement. Ensuite après ces études précliniques, il faudrait pouvoir commencer les études sur des patients pour voir enfin si des améliorations apparaissent.

FJL : A quoi destinez-vous les prochains modèles de murins : les autres maladies rares peuvent-elles aussi servir de bases de recherche ?

Nous travaillons dans deux grandes directions : la première pour étudier et comprendre d'autres maladies rares qui induisent des déficiences intellectuelles, afin de pouvoir comprendre les mécanismes en jeu et proposer des voies d'actions ; la deuxième encore plus ambitieuse pour décrypter la fonction des gènes chez les mammifères au travers de l'initiative internationale de phénotypage de la souris afin de donner à la recherche de nouvelles pistes de découvertes. Dans cet effort international nous espérons délivrer des informations sur les gènes qui ont été identifiés mais qui n'ont pour le moment aucune fonction connue, et ils représentent encore 2/3 de notre génome.

1. Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune

Rencontre avec les acteurs des nouveautés



1.2. Pr Lynn Nadel

Le Prix international Sisley – Jérôme Lejeune est également décerné cette année au **Professeur Lynn Nadel**, reconnu dans le monde entier pour ses travaux sur **l'évaluation**.

Lynn Nadel est professeur émérite de Psychologie à Arizona University, spécialiste de la mémoire et des déficits cognitifs liés aux retards mentaux d'origine génétique.

Le Pr Lynn Nadel est un sinon le spécialiste internationalement reconnu de l'évaluation de la trisomie 21. Il a en effet consacré sa carrière depuis les années 80 à mettre au point des méthodes d'évaluation basées sur les difficultés concrètes des patients, méthodes dont les résultats sont déterminants pour orienter la recherche vers des pistes plus porteuses que d'autres. En effet, le développement de l'imagerie du cerveau dans les années 90 puis la création de modèles murins de trisomie 21 ont permis de faire un bond formidable dans la connaissance des régions du cerveau affectées par la trisomie 21. Le Pr Lynn Nadel s'est attaché à créer un « pont » entre ces nouveaux outils de recherche en confirmant par ses évaluations les hypothèses tirées de l'imagerie ou des recherches sur des modèles murins ou bien, dans le sens inverse, en tissant des hypothèses pour orienter l'utilisation de ces outils (vers les dysfonctionnement de hippocampe et du cortex préfrontal notamment). Il a en particulier construit une méthode appelée Arizona Cognitive Test Battery (ACTB) qui permet aujourd'hui d'évaluer de façon crédible les résultats de traitements dans le cadre de tests cliniques et qui s'applique également à des patients âgés atteints de trisomie 21 dont le risque de développement de la maladie d'Alzheimer est particulièrement élevé.

Ses publications les plus récentes, 4 parmi 173 :

170. Hardt, O., Nader, K. and Nadel, L. Decay happens: The role of active forgetting in memory. Trends in Cognitive Sciences, 17, 111-120, 2013.

171. Hoscheidt, S., Dongaonkar, B., Payne, J. & Nadel, L. Emotion, stress, and memory. In Reisberg, D. (Ed.), Oxford Handbook of Cognitive Psychology, N.Y., pp. 557-570, Oxford University Press, 2013.

172. Hupbach, A., Gomez, R. & Nadel, L. Episodic memory reconsolidation: An update. In Alberini, C. (Ed) Memory Reconsolidation, pp. 233-248, Elsevier, 2013.

173. Poppenk, J., Evensmoen, H., Moscovitch, M. & Nadel, L. Long-axis specialization of the human hippocampus. Trends in Cognitive Sciences, 17, 230-240, 2013.

Pr Lynn Nadel – interview

Fondation Jérôme Lejeune : Pour quelle(s) raison(s) vous êtes vous plongé dans ce domaine de recherche très spécifique et relativement peu connu ? Vous étiez alors un spécialiste de la mémoire, vous aviez d'autres champs de recherche possibles, pourquoi le retard mental d'origine génétique ?

Lynn Nadel : A l'époque, au milieu des années 80, mon bagage de connaissance portait effectivement sur la mémoire et plus précisément sur le rôle de l'hippocampe. C'est dans ce cadre que je me suis mis à lire la littérature naissante sur d'éventuels liens entre l'hippocampe et les déficits cognitifs observés chez les patients atteints de trisomie 21. Il faut comprendre que les mécanismes de la mémoire et des capacités cognitives sont multiples et extrêmement complexes. Mais dans le cadre de la trisomie 21, et d'autres pathologies d'ailleurs, on pouvait déjà observer des déficiences caractéristiques, un ensemble défini de dysfonctionnements plus ou moins importants. Plus je lisais de publications plus il me semblait évident que l'hippocampe jouait un rôle dans la trisomie 21. Je me suis alors rendu à un congrès scientifique sur la trisomie 21 qui a stimulé encore davantage ma volonté d'éclairer ce que je lisais de ma propre compréhension et d'une certaine forme d'intuition sans doute, le tout basé sur mon savoir sur la mémoire.

FJL : En somme ces congrès sont des plateformes fertiles d'échanges entre les chercheurs qui peuvent amener certains à ouvrir de nouvelles pistes dans un domaine particulier en contribuant à la réflexion commune grâce à leur propre champ d'expertise ?

Lynn Nadel : Parfaitement, ces rencontres sont essentielles pour dynamiser la créativité des uns et des autres, notamment dans des domaines de recherche moins connus ou très spécifiques qui peuvent grandement bénéficier des expertises voisines, dans mon cas la mémoire, et qui peuvent également apporter des connaissances nouvelles à des voies de recherche plus centrales, je pense notamment à l'apport des recherches sur la trisomie 21 vers la maladie d'Alzheimer. En anglais nous parlons de « crossfertilization ». C'est fondamental pour avancer.

La trisomie 21 dans ce sens doit miser sur ces échanges précisément parce que cela reste un domaine peu soutenu financièrement, voire pas, pas les financeurs publics et je pense qu'en ce sens la situation est relativement la même en France et aux Etats-Unis. Le montant par habitant alloué à cette pathologie est extrêmement faible au regard d'autres pathologies, y compris de certaines maladies rares. Ce sont des acteurs privés qui majoritairement soutiennent ces recherches, à l'image de la Fondation Lejeune aux Etats-Unis notamment. Pourtant, comme évoqué à l'instant vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer, toutes les avancées dans un domaine peuvent irriguer par capillarité les domaines voisins et ainsi de suite.

FJL : Plongeons plus spécifiquement encore dans le sujet : ce à quoi vous vous attelez depuis plus de 15, c'est l'évaluation. Le mot a un sens très large en français, probablement aussi en anglais, de quoi s'agit-il dans le cadre des retards mentaux d'origine génétique ?

Lynn Nadel : Partons de cas précis : disons qu'un chirurgien ou un médecin souhaite faire une opération, une étude, qu'elle soit environnementale, chirurgicale, comportementale ; la seule manière de savoir si cette action a un impact positif ou non, il est essentiel de mettre en place un protocole précis de prise de mesures avant et après pour s'assurer de son effet. Les batteries de tests que je mets en place dans le cadre d'études d'évaluation sont exactement basées sur le même principe appliquées aux capacités cognitives des patients atteints de trisomie 21. Il s'agit de donc de donner une assise scientifique, précise et fiable à une étude.

FJL : En quoi est-ce un enjeu particulièrement important mais également un défi dans le cadre de la trisomie 21 notamment ?

Lynn Nadel : La principale difficulté vient du fait qu'il faut prendre en compte les déficits initiaux pour mettre au moins une méthodologie fiable. En particulier pour la trisomie 21, il est essentiel de connaître les caractéristiques spécifiques de ces patients telles que les difficultés avec le langage, la perte rapide de motivation. Par conséquent, la proximité avec les patients, les familles, leur environnement, leur vie est un déterminante pour mettre en place des outils non biaisés. Si bien sûr il faut mettre en place des tests spécifiques pour chaque hypothèse ou médicament que l'on cherche à tester, il existe une convergence en termes de méthodologie pour s'assurer de la « robustesse » d'une évaluation, et cette assise est le résultat d'années et d'années de travail.

FJL : Quelles sont récemment les applications que vous avez pu faire des batteries de tests que vous avez mis en place ?

Lynn Nadel : Je peux évoquer deux exemples. Le premier est le cas de l'apnée du sommeil. Nous nous sommes intéressés à l'impact de ce phénomène sur les personnes atteintes de déficiences intellectuelles d'origine génétique. Il s'agissait notamment d'évaluer si ce trouble du sommeil avait ou non un effet de sur handicap sur ces patients par rapport à la population générale. Nous avons pu prouver qu'effectivement, l'apnée du sommeil a un impact aggravant particulier sur ces patients.

A l'inverse, nous avons pu montrer que les enfants qui grandissent dans des familles bilingues n'ont pas de problèmes supplémentaires par rapport aux autres enfants qui vivent dans un environnement similaire. Bien sûr, ils rencontrent des problèmes d'expression et d'apprentissage du langage liés à leur retard mental, et bien sûr pour tout enfant il faut faire un effort particulier pour parler deux langues plutôt qu'une, mais le fait que les parents parlent espagnol et anglais à la maison par exemple n'est pas un handicap supplémentaire pour les enfants atteints de retards mentaux que pour les autres enfants. Ces résultats ont été très importants pour les familles américaines dites « latinos » dont un enfant étaient atteint d'une pathologie de ce genre : ils ont cessé de culpabiliser d'échanger naturellement dans deux langues à la maison et sont devenus plus à l'aise ce qui en général est ressenti par leur enfant.

FJL : Vous parlez de cas précis, tirés de l'observation sur le terrain au plus proche des patients. Est-ce que cela vous arrive de la même manière de travailler en amont avec les chercheurs qui travaillent sur le plan purement fondamental ? Quelles sont vos interactions avec ces différents axes de recherche ?

Lynn Nadel : Oui, énormément et dans un double sens. L'évaluation joue à la fois un rôle d'éclaireur et de voiture balai. Je m'explique : dans les années 80 et 90, mon travail basé sur l'évaluation m'a permis de m'intéresser très spécifiquement à l'hippocampe comme une source potentielle de déficits de certains systèmes nerveux. C'est en travaillant ensuite avec les nouvelles techniques d'imagerie du cerveau et avec les chercheurs spécialisés dans les études sur les modèles de souris que ces pistes initiales ont pu être explorées et en l'occurrence validées. Les études sur les animaux sont formidables en ce sens qu'elles permettent de faire un nombre de tests formidables pour évaluer les capacités cognitives de ces souris en ayant un total contrôle de l'environnement et des facteurs d'influence en général. C'est évidemment beaucoup moins vrai avec des patients et c'est heureux ! En parallèle, les tests d'évaluation permettent à aval de valider ou d'infirmer la portée de travaux réalisés sur l'animal. Ce rôle de pont à double entrées est passionnant pour l'évaluation.

FJL : Cela prend tout son sens lorsque l'on revient à votre explication de départ sur les financements limités de champ de recherche, il est d'autant plus crucial de cibler en amont et de contrôler en aval plutôt que d'explorer le tout venant, est-cela ?

Lynn Nadel : Il est clair que l'évaluation permet de cibler des voies pertinentes de recherche et de conduire vers des résultats probants en interactions avec tous les acteurs des recherches. Ce sont les va-et-vient perpétuels qui permettent de ne pas se perdre et d'avancer de manière la fois raisonnée et très ambitieuse.

FJL : Quelles sont vos ambitions pour demain ?

Lynn Nadel : Aujourd'hui, les batteries de tests avec lesquelles je travaille me permettent d'être précis et fiable sur la tranche d'âge 10-25 ans des patients. Le double défi pour moi et d'entendre cette expertise vers les plus jeunes pour pouvoir mettre en place des solutions très tôt dans le développement et vers les plus âgés d'une part pour vérifier que ce qui se trame à l'enfant et à l'adolescence est toujours vrai, d'autre part pour accompagner au mieux dans la vieillesse et améliorer la qualité de vie jusqu'au bout, notamment parce que vous le savez, l'espérance de vie des personnes atteintes de déficiences intellectuelles d'origine génétique augmente grâce aux avancées passées. La suite est à construire et rien n'est jamais abouti !

2. Le Prix Jeune Chercheur – Jérôme Lejeune

Découverte des talents prometteurs

2.1. Aurore Thomazeau



Aurore Thomazeau est diplômée d'un master recherche biologie santé spécialité Neurosciences et Neuropsychopharmacologie. Soutenue par une bourse au mérite, elle a poursuivi son parcours à l'école Doctorale de Bordeaux 2, avant de rejoindre le laboratoire de physiopathologie de plasticité synaptique en octobre 2008. Lauréate d'une bourse de fin de thèse de la Fondation pour la Recherche Médicale, elle a soutenu [sa thèse de doctorat](#) en juin 2012.

Le mot de son directeur de thèse :

« Ses recherches soutenues par l'Agence Nationale pour la Recherche et la Fondation Jérôme Lejeune, ont été effectuées dans le cadre d'une étroite collaboration avec le Dr Jean Delabar portant sur le ciblage thérapeutique du gène Dyrk1a dans des modèles murins de Trisomie 21 (T21).

Pour comprendre l'implication de DYRK1A dans les troubles neurocognitifs associés à la T21, nous avons combiné des approches électrophysiologiques et de microscopie confocale afin d'étudier dans un nouveau modèle murin surexprimant Dyrk1a, l'activité neuronale dans le cortex préfrontal (CPF), structure clé dans l'adaptation des réponses comportementales complexes intervenant dans la plupart des tâches d'intelligence abstraite. Les résultats d'Aurore Thomazeau révèlent une surabondance d'épines dendritiques chez les souris surexprimant Dyrk1a et une réduction des plasticités synaptiques à mécanismes pré- et post-synaptiques.

Un autre versant du projet de thèse d'Aurore a été d'élaborer des stratégies thérapeutiques permettant de corriger les défauts synaptiques observés chez ces souris. L'activité constitutive élevée de DYRK1A participe certainement à ses effets pathologiques, et nous avons choisi de réduire son activité avec un inhibiteur naturel de DYRK1A, le gallate d'épigallocatechine (EGCG), principal polyphénol du thé vert. Nous avons découvert que le traitement en eau de boisson de souris adultes surexprimant Dyrk1a avec des extraits de thé vert permettait de restaurer la plupart des paramètres synaptiques et biochimiques altérés et de restaurer une densité d'épines dendritiques normale. Nous avons également observé que l'inhibition pharmacologique de la dégradation des cannabinoïdes endogènes permettait de rétablir une forme de plasticité synaptique par ailleurs insensible aux extraits de thé vert. Les travaux d'Aurore Thomazeau (The Journal of Neurosciences, en révision) ont permis de mettre en lumière les mécanismes synaptiques liés à la surexpression d'un gène candidat majeur de la déficience intellectuelle associée à la T21 et d'identifier de nouvelles voies thérapeutiques potentielles.» **Dr Olivier Manzoni**

Travail récompensé : Dysfonctions glutamatergiques dans des modèles murins de trisomie 21 surexprimant le gène Dyrk1a et stratégies thérapeutiques

2. Le Prix Jeune Chercheur – Jérôme Lejeune

Découverte des talents prometteurs

2.2. Elisabetta Aloisi



Elisabetta Aloisi a rejoint le Neurocentre Magendie en 2011 en tant qu'étudiante en thèse, dans le cadre d'un programme de doctorat en co-tutelle entre l'Université de Catane (Italie) – et le laboratoire du Dr Maria Vincenza - et l'Université de Bordeaux2.

Le mot de son directeur de thèse :

«Le projet de thèse d'Elisabetta porte sur l'étude de changements dans le trafic de surface des récepteurs du glutamate dans les neurones de l'hippocampe de souris KO FMR1 (Fmr1KO), un modèle murin du syndrome du X fragile. Le Syndrome du X fragile est la forme la plus commune de trouble de déficience intellectuelle héréditaire et une cause fréquente de troubles du spectre autistique. Un grand nombre de preuves scientifiques soutiennent l'idée qu'une augmentation de la signalisation et de la synthèse des protéines médiée par les récepteurs métabotropique au glutamate soit un mécanisme pathogénique central sous-tendant le syndrome du X fragile. Cependant, la dynamique des récepteurs métabotropiques au glutamate dans les synapses (les structures spécialisées responsable transfert de l'information entre les neurones) y est peu connu. Nous avons donc décidé d'examiner les changements dans la répartition membranaire et la mobilité latérale des récepteurs individuels mGluR5 (l'isoforme des récepteurs métabotropiques au glutamate impliquée dans le syndrome de l'X fragile) dans les neurones de l'hippocampe de souris Fmr1KO (par rapport à leurs congénères "sauvages" normaux). Pour atteindre cet objectif, Elisabetta a utilisé une technique d'imagerie de molécule unique sur cellules vivantes basée sur l'utilisation de quantum dots qui lui a permis de suivre la mobilité et la trajectoire de molécules uniques de mGluR5. Elisabetta a recueilli une quantité importante de données qui démontrent que la mobilité latérale des récepteurs mGluR5 est augmentée dans le compartiment synaptique des épines, mais pas sur les sites extra-synaptiques de neurones de l'hippocampe de souris Fmr1KO. Elisabetta a également montré une altération du lien entre mGluR5 et certaines molécules d'échafaudage structurel. En dépit de leur mobilité accrue, les récepteurs mGluR5s semblent être «piégé» dans la synapse. Cependant, cete altération peut être restituée par l'inhibition de la synthèse protéique mGluR-dépendante. Ces résultats plaident en faveur d'une modification de la dynamique des récepteurs mGluR5 à la surface des neurones FMR1 KO de l'hippocampe et fournissent une explication de l'efficacité de l'utilisation de bloqueurs des récepteurs mGluR dans le traitement des divers symptômes de ce syndrome.»

Dr. Andreas Frick

Travail récompensé : Récepteur mGlu5 dans un modèle de souris X fragile

2. Le Prix Jeune Chercheur – Jérôme Lejeune

Découverte des talents prometteurs

2.3. Alexandra Trotier-Faurion



Alexandra Trotier-Faurion est titulaire d'un Doctorat de l'Université de Paris XI de Chatenay Malabry, obtenu dans la spécialité Neuropharmacologie en Mars 2013 à l'école doctorale 425 « Innovation thérapeutique du fondamental à l'appliqué ». Elle est également titulaire d'un Master II en toxicologie obtenu en 2009 à la faculté de pharmacie de l'université Paris XI, et un doctorat de pharmacie obtenu en 2010 dans la même université.

Le mot de son directeur de thèse :

«Le sujet de recherche de Mademoiselle Alexandra Trotier-Faurion s'articulait autour de la définition de la meilleure stratégie chimique pour la synthèse de dérivés de la créatine pouvant agir comme prodrogues et faciliter le passage et la libération de la créatine dans le cerveau, substituant ainsi le transporteur non fonctionnel. La pathologie concernée dans le cadre de ses travaux de recherche se révèle principalement chez les enfants et engendre des troubles mentaux sévères avec retards de langage, épilepsie et des troubles de comportement de type autistique. Il s'agit donc d'une maladie rare du déficit en transporteur de la créatine pour laquelle nous ne disposons, à l'heure actuelle, d'aucun traitement. L'une des grandes avancées des travaux de Thèse de Mademoiselle Alexandra TROTIER-FAURION a été la mise en place d'une nouvelle voie de synthèse tout à fait originale de dérivés de la créatine à longue chaîne aliphatique.

Elle a mis en place une stratégie permettant non seulement de protéger la structure chimique des esters de créatine de la dégradation par les estérases plasmatiques mais également d'augmenter la distribution du candidat médicament vers l'organe cible, le cerveau. Ses observations expérimentales mettent en exergue l'intérêt de cette double stratégie thérapeutique pour le traitement du déficit en transporteur de la créatine. De manière remarquable, Mademoiselle Alexandra Trotier-Faurion a développé une recherche novatrice qui sera porteuse d'applications pharmaceutiques immédiates. Les travaux de thèse de Mademoiselle Alexandra TROTIER-FAURION ont fait l'objet d'un brevet et de deux publications dans le Journal of « Medicinal Chemistry » et dans le journal of « Nanomedicines » ainsi que de plusieurs communications à des congrès nationaux et internationaux.» Dr Aloïse Mabondzo.

Travail récompensé : Optimisation de dérivés de la créatine pour le traitement du déficit en transporteur de la créatine

QUE SONT-ILS DEVENUS ?

Focus sur les anciens lauréats du

Prix international Sisley – Jérôme Lejeune

Pr Roger Reeves, Baltimore, Maryland

Lauréat du Prix international Sisley-Jérôme Lejeune 2012, le Professeur américain Roger Reeves, John Hopkins University, a consacré une partie de sa carrière à la création de modèles murins trisomiques ce qui lui permet aujourd'hui d'être à la pointe de la recherche sur l'animal dans le domaine de la trisomie 21. Il s'illustre cette année avec une publication remarquée dans Nature (voir p.11).



Sa publication la plus récente:

Hedgehog Agonist Therapy Corrects Structural and Cognitive Deficits in a Down Syndrome Mouse Model, 2013, Ishita Das, Joo-Min Park, Jung H. Shin, Soo Kyeong Jeon, Hernan Lorenzi, David J. Linden, Paul F. Worley, Roger H. Reeves†

[Lire le communiqué de la Fondation Lejeune suite à cette publication dans Nature et l'analyse du Pr Marie-Claude Potier en cliquant ici ou en annexe](#)

[Consulter le dossier de presse de l'édition 2010 en cliquant ici ou sur \[www.fondationlejeune.org\]\(http://www.fondationlejeune.org\)](#)



Pr William Mobley, San Diego, Californie

Lauréat du Prix international Sisley-Jérôme Lejeune 2011, le Professeur américain William Mobley, Professeur et directeur du département de Neurosciences à UC San Diego, poursuit la première étude clinique conduite par le laboratoire pharmaceutique Roche et portant sur le neurotransmetteur GABA. Il est Président du Conseil scientifique de la Fondation Lejeune aux Etats-Unis.

Une de ses récentes publications:

Deficits in cognition and synaptic plasticity in a mouse model of Down syndrome ameliorated by GABAB receptor antagonists. Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Faizi M, Jacobs LF, Htun K, Shamloo M, Mobley WC. J Neurosci. 2012 Jul 4;32(27):9217-27.

[Consulter le dossier de presse de l'édition 2011 en cliquant ici ou sur \[www.fondationlejeune.org\]\(http://www.fondationlejeune.org\)](#)

Pr Mara Dierssen, Barcelone, Espagne

Lauréate du Prix international Sisley-Jérôme Lejeune 2010, le **Professeur Mara Dierssen** a lancé en 2012 la deuxième phase de son essai clinique avec l'EGCG sur un plus grand échantillon de patients à Barcelone. Elle est en phase de collecte des données avant l'analyse de ces dernières.



Une de ses récentes publications:

Therapeutic approaches in the improvement of cognitive performance in Down syndrome: past, present, and future. de la Torre R, Dierssen M. Prog Brain Res. 2012;197:1-14. Review.

[Pour en savoir plus : plaquette & fiches recherche de la Fondation Lejeune sur demande – Guenièvre Mouchet 06 47 95 66 60](#)

[Consulter le dossier de presse de l'édition 2010 en cliquant ici ou sur \[www.fondationlejeune.org\]\(http://www.fondationlejeune.org\)](#)

LES ORGANISATEURS

L'alliance des forces pour soutenir la recherche



Créée en **2007** pour regrouper les actions caritatives menées par l'entreprise et développer de nouveaux projets, la **Fondation Sisley** développe des projets qui relèvent de **cinq champs d'activité** : social, culture, environnement, éducation et santé. La Fondation Sisley est une fondation d'entreprise abritée à la Fondation de France.

Depuis sa création, la Fondation a participé au financement de plusieurs projets notamment :

- 🌿 Dans le cadre du Mécénat d'Art : **Restauration complète de la fresque et de la voûte de l'église polonaise de Paris** (Eglise Notre Dame de l'Assomption) réalisée par Charles Delafosse, rue Saint Honoré 75008 Paris.
- 🌿 **Soutien des actions de l'association un Avenir Ensemble**, dont l'objet est de parrainer de jeunes boursiers méritants et de les accompagner jusqu'au premier emploi,
- 🌿 **Soutien de l'« association Elisabeth d'Ornano pour le trouble du déficit de l'attention et pour l'hyperactivité »**, dont l'objet est d'informer et d'aider parents et enseignants sur les problèmes d'hyperactivité chez l'enfant,
- 🌿 **Restauration complète de la Bergerie des Faucons** : structure d'accompagnement des jeunes en difficultés - gérée par l'Association du Père Guy Gilbert - située dans les gorges du Verdon
- 🌿 Soutien de l'association la Vie de plus belle, qui organise des ateliers de soin et de maquillage en milieu hospitalier, auprès de femmes atteintes de cancer,
- 🌿 **Réalisation d'un centre biodiesel dans l'île indonésienne de Sumba**, dans le cadre d'un projet mené par la Sumba Foundation. Ce centre permet de créer des ressources pour les fermiers locaux, payés pour ramasser des noix de coco.
- 🌿 **Soutien à l'association Nature et Aventure** qui organise des vacances culturelles pour des enfants de quartiers défavorisés, à Gennevilliers et Asnières, et pour des enfants handicapés
- 🌿 **Diverses bourses d'études** (Insead, Institut d'Etudes catholique de Paris...),
- 🌿 **Achat de matériels médicaux** pour des hôpitaux polonais.

www.sysley-cosmetics.com

LES ORGANISATEURS



La Fondation Jérôme Lejeune poursuit trois objectifs : chercher, soigner, défendre.

En 1959, le Pr Jérôme Lejeune, médecin et chercheur, a découvert l'origine génétique de la trisomie 21. A sa suite, la Fondation Jérôme Lejeune, reconnue d'utilité publique, agit pour les personnes atteintes de déficiences intellectuelles d'origine génétique (trisomie 21, Williams-Beuren, X-fragile, maladie du cri du chat, autres trisomies, monosomies, retards mentaux inexpliqués...).

Pionnier en France de la recherche et des soins en faveur des personnes atteintes de trisomie 21 et de déficiences intellectuelles d'origine génétique, l'expertise de la Fondation Jérôme Lejeune dans le domaine de la recherche thérapeutique s'appuie sur son conseil scientifique, présidé par le Dr Marie-Claude Potier, qui compte une vingtaine de membres issus de spécialités médicales et scientifiques diverses.

Les principaux axes de recherche de la Fondation Jérôme Lejeune sont les suivants : le soutien financier de **projets de recherche internationaux**, le développement de **ses propres programmes**, et la **mise à disposition de ses connaissances et compétences au service de la communauté scientifique internationale**. Le budget global alloué à la recherche représente un montant d'environ 3 millions d'euros par an.

1er acteur en France de la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique, la Fondation Jérôme Lejeune finance chaque année de 30 à 50 projets en France et dans le monde. Plusieurs pays participent à ces travaux : France, États-Unis, Italie, Espagne, Australie, Belgique, Grande-Bretagne, Suisse, Israël, Liban, etc. Ces projets relèvent de différents domaines de la recherche : fondamental, expérimental ou encore clinique, et sont orientés vers la recherche de traitements de la déficience intellectuelle.

La Fondation Jérôme Lejeune développe également ses propres programmes de recherche. Plus d'informations dans la plaquette recherche et les fiches programmes jointes à ce dossier.

La Fondation Jérôme Lejeune **favorise les synergies et interactions** entre membres de la communauté scientifique internationale pour tout ce qui concerne la recherche sur déficience intellectuelle d'origine génétique. Elle organise régulièrement des **congrès scientifiques**, dont « **Les Journées Internationales Jérôme Lejeune** » plus particulièrement orientées vers la recherche thérapeutique. Par ailleurs, avec la collaboration volontaire de patients, elle a créé le **centre de ressources biologiques BioJeL** à l'Institut Jérôme Lejeune pour mettre à disposition des chercheurs du monde entier des matériaux génétiques de malades (ADN, ARN, plasma, cellules). Ainsi, à travers toutes ces actions, La Fondation Jérôme Lejeune met ses connaissances et compétences au service de la communauté scientifique internationale.

www.fondationlejeune.org

LES ORGANISATEURS



Un Institut au service des patients atteints de trisomie 21 ou d'autres déficiences intellectuelles d'origine génétique et de leurs familles

Trisomie 21, syndrome de X-fragile, délétion 5p, syndrome de Williams-Beuren, syndrome d'Angelman, autres anomalies génétiques, retards mentaux inexpliqués... L'Institut Jérôme Lejeune offre une consultation médicale spécialisée aux patients atteints d'une déficience intellectuelle d'origine génétique de la naissance à la fin de la vie.

Notre équipe assure le suivi global de ces patients. A l'Institut Jérôme Lejeune, "prendre le temps" est au cœur de la relation médecin-famille-patient. Créé par la [Fondation Jérôme Lejeune](#) en 1997, l'Institut Jérôme Lejeune, agréé par le Ministère de la Santé, a 3 missions : [soigner](#), [chercher](#), [former](#). L'Institut Jérôme Lejeune propose une consultation avec un médecin référent (généticien, pédiatre, neuropédiatre ou gériatre), complétée si nécessaire par une consultation périmédicale (psychologue, neuropsychologue, orthophoniste, diététicien, assistante sociale...), un prélèvement sanguin ou une consultation médicale de seconde intention avec un neurologue, un psychiatre ou un orthopédiste.

Nous accompagnons les patients et leur famille, pour améliorer leur qualité de vie et les aider à trouver leur place dans la famille, à l'école puis dans la vie professionnelle.

Familles, associations spécialisées, professionnels de santé, enseignants, entreprises... Vous êtes appelés à côtoyer des personnes atteintes d'une déficience intellectuelle? Riche de son expérience auprès des patients, l'Institut Jérôme Lejeune vous propose des formations et/ou informations sur l'accueil, l'accompagnement, la prise en charge de ces personnes, les pathologies associées à leur maladie...

Nous prenons donc le temps de répondre aux questions des patients, des parents et des frères et sœurs à chaque âge de la vie concernant les soins médicaux, la scolarité, les activités sportives et loisirs, la vie affective, l'autonomie, le travail, la protection juridique, le vieillissement, la recherche médicale...

L'Institut Jérôme Lejeune souhaite transmettre sa connaissance des déficiences intellectuelles d'origine génétique afin de favoriser l'autonomie et l'intégration des personnes handicapées dans la société.

AGENDA :

- **L'Institut Jérôme Lejeune poursuit son essai clinique ACTHYF (plus d'informations dans la plaquette recherche et les fiches programmes jointes à ce dossier)**
- **L'Institut Jérôme Lejeune et la Fondation Jérôme Lejeune prévoient d'organiser en 2014 des journées scientifiques rassemblant un panel d'orateurs internationaux sur le l'importance de l'évaluation des fonctions cognitives des patients atteints de retards mentaux.**