

Trisomie 21 : premier essai thérapeutique encourageant

Une molécule testée en Espagne a eu un effet positif sur la mémoire et la psychomotricité.

PIERRE KALDY

GÉNÉTIQUE L'une des premières causes de handicap mental d'origine génétique, la trisomie 21, pourrait bientôt être partiellement corrigée ont indiqué des spécialistes de la maladie réunis aux deuxièmes Journées internationales Jérôme Lejeune organisées à l'Institut Pasteur du 24 au 26 mars 2011 « C'était encore inimaginable il y dix ans », témoigne le Dr Henri Blehaut, organisateur scientifique de ce congrès consacré aux maladies génétiques de l'intelligence et aussi le premier au monde pour la recherche sur la trisomie 21.

Plus de 50 000 personnes sont atteintes de trisomie 21 en France et vivent de plus en plus longtemps, les progrès de la médecine ayant fait passer leur espérance de vie de moins de trente ans dans les années 1980 à près de soixante ans aujourd'hui. Le dépistage prénatal de la maladie a atteint ses limites, car il naît encore un enfant trisomique chaque jour dans notre pays, le plus souvent d'une jeune mère non testée car moins à risque. La trisomie 21 doit son nom à l'existence dans les cellules de l'organisme des malades d'un chromosome supplémentaire, le 21^e, hérité le plus souvent de la mère pour une raison encore inexpliquée. Les gènes excédentaires apportés par ce chromosome causent de nombreuses anomalies du développement et du fonctionnement de l'organisme, avec notamment un retard intellectuel s'accumulant dès l'âge d'un an ainsi qu'un risque beaucoup plus élevé de leucémies et d'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer.

Côté recherche, plusieurs avancées récentes ont ouvert de nouveaux espoirs de modifier le cours de la maladie. En 2000, le séquençage du chromosome 21 a permis d'identifier la plupart des gènes, environ 300, qu'il porte. Puis des souris rendues trisomiques pour des segments homologues de ce chromosome servent de modèle expérimental. Ces deux approches offrent maintenant la possibilité de cibler les

Une étude internationale va être lancée dans une dizaine de centres hospitaliers

multiples causes génétiques possibles de la maladie et de tester l'action de traitements candidats chez l'animal.

En 2009, l'équipe de Jean-Maurice Delabar de l'université Paris-Diderot a ainsi montré que l'inhibition des la

naissance d'une enzyme excédentaire présente sur le chromosome 21 (la Dyrk1a) corrigeait tous les symptômes cognitifs de la maladie chez la souris. Les chercheurs ont découvert qu'ils pouvaient utiliser pour cela un inhibiteur naturel de l'enzyme, un puissant antioxydant extrait du thé vert, le galate d'epigallocatechine ou EGCG. Cette substance naturelle a l'avantage supplémentaire de ne présenter aucun effet secondaire et de pouvoir être administrée par voie orale.

En 2010, l'équipe du Pr Mara Dierssen, du Centre sur la régulation génomique à Barcelone en Espagne, a lancé un premier essai clinique entièrement financé par la Fondation Jérôme Lejeune. Ce premier test chez l'homme paraît déjà très positif. « Trois mois après le début du traitement, la plupart des familles avaient deviné si leur enfant trisomique recevait l'EGCG ou un placebo », précise au Figaro Mara Dierssen, et un mois de traitement semble suffire pour observer un effet positif sur la mémoire et la psychomotricité. Cet effet disparaît avec l'arrêt du traitement. »

La puissante action de cette molécule s'explique par le rôle clé joué par l'enzyme Dyrk1a dans de nombreux processus cellulaires et cela à tous les niveaux de l'organisme. Après cet essai pilote effectué auprès de trente patients âgés de 18 à 26 ans, les chercheurs espagnols vont lancer une grande étude internationale dans une dizaine de centres hospitaliers. « Les résultats encourageants avec l'EGCG obtenus sans aucun effet indésirable, bien au contraire, nous incitent à tester d'autres paramètres tels que le dosage et la durée du traitement », ajoute Mara Dierssen. À plus long terme, et lorsque les autorisations éthiques seront données, ce traitement pourrait démarrer plus tôt, ce qui multiplierait son effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

Effets secondaires

D'autres approches présentées au cours du congrès ciblant plus spécifiquement le déficit de la mémoire et de l'apprentissage des trisomiques montrent aussi des résultats encourageants chez l'animal. Certains produits retenus, comme la memantine ou la fluoxétine, existent déjà dans le commerce et pourraient bientôt être testés chez l'homme. Même s'ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires et ne traitent qu'un aspect de la maladie, ils offrent depuis peu la perspective de réduire le retard intellectuel des personnes trisomiques. ■