

Journées Cliniques Internationales Jérôme Lejeune
2014

*L'importance de l'évaluation dans
la déficience intellectuelle*

Dossier de presse

18-19 Septembre 2014
Campus des Cordeliers
PARIS

SOMMAIRE

Programme	p.3
Pourquoi ce colloque sur l'évaluation dans la déficience intellectuelle ?	p.4
1/ L'évaluation dans la déficience intellectuelle : de quoi parle-t-on ?	p.5
A- L'évaluation médicale.....	p.5
B- L'évaluation des conduites adaptatives et la qualité de vie.....	p.6
C- L'évaluation des fonctions cognitives Le diagnostic.....	p.6
D- L'évaluation dans les d'essais cliniques.....	p.7
2/ Les orateurs – Résumé des interventions	p.8
3/ Une recherche de l'Institut et de la Fondation Jérôme Lejeune au profit des personnes déficientes intellectuelle	p.20
A- Projets internes autonomes.....	p.22
B- Projets en coopération.....	p.23
Annexes	
Annexe 1. Plan du Campus des Cordeliers	p.26
Annexe 2. Présentation de l'Institut Jérôme Lejeune.....	p.27
Annexe 3. Recherche de l'Institut Jérôme Lejeune : les programmes.....	p.29
Annexe 4. Recherche de l'Institut Jérôme Lejeune : les publications de 2013 et du premier semestre 2014.....	p.33
Annexe 5. Les déficiences intellectuelles d'origine génétique.....	p.37
Annexe 6. Quelques termes scientifiques.....	p.43
Annexe 7. Communiqué de presse du 15 septembre 2014.....	p.45

PROGRAMME DU JEUDI 18 SEPTEMBRE

8:30 Accueil des participants

9:00 Discours d'accueil de Jean-Marie Schmitz Président de l'Institut Jérôme Lejeune et de Marc Tassé, Président du Comité Scientifique.

EVALUATION MEDICALE

9:20 La première étape : l'évaluation médicale et sensorielle : **Aimé Ravel**

9:55 Evaluer la douleur de l'enfant atteint de déficience intellectuelle : **Marc Zabalia**

11:15 Syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez des adultes atteints de trisomie 21 : **Valérie Attali**

11:50 Pour une meilleure prise en charge des adultes avec une déficience intellectuelle : **Yona Lunsky**

EVALUATION COGNITIVE - DIAGNOSTIC

14:10 Trisomie 21 et démence : le point de vue du neurologue : **Ira T. Lott**

14:45 La maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés porteurs de trisomie 21 : mise en évidence des différents stades de l'évolution : **Wayne Silverman**

16:05 Evaluation des compétences sociales et émotionnelles chez des enfants présentant une déficience intellectuelle : **Céline Baurain**

16:40 Variabilité dans le développement du langage : implications pour l'évaluation chez les sujets atteints de déficience intellectuelle : **Leonard Abbeduto**

17:30 Hommage à Jérôme Lejeune : Marie-Odile Rhétoré

17:45 Cocktail

PROGRAMME DU VENDREDI 19 SEPTEMBRE

8:30 Accueil des participants

9:00 Discours d'accueil de Marc Tassé, Président du Comité Scientifique.

CONDUITE ADAPTATIVE / QUALITE DE VIE / SANTE

9:10 Amélioration de la qualité de vie avec un regard sur les aspects fonctionnels et de vie pratique chez les personnes ayant une déficience intellectuelle : **Miguel Verdugo**

9:45 Evaluation des conduites adaptatives lors du diagnostic de déficience intellectuelle : **Marc Tassé**

11:05 Evaluation des capacités fonctionnelles chez les sujets atteints de trisomie 21 tout au long de leur vie : **Michael Msall**

11:40 Comprendre les différentes fonctions des troubles du comportement / L'évaluation fonctionnelle : des outils pour préparer l'intervention : **Eric Willaye**

12 :30 Discours de l'invitée d'honneur : Dr Melissa A. Parisi : Les initiatives du NIH en matière d'évaluation relative à la déficience intellectuelle.

PLACE DE L'EVALUATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES

14:30 Essais thérapeutiques dans la déficience intellectuelle : le défi des critères de jugement d'efficacité : **Vincent Desportes**

15:05 Questions méthodologiques et éthiques soulevées par les essais cliniques chez les sujets présentant une déficience intellectuelle : **Franck Sturtz**

15 :55 Discours de clôture

Pourquoi ce colloque sur l'évaluation dans la déficience intellectuelle ?

Sous une apparence de problématique médicale classique, l'évaluation, quand elle concerne la déficience intellectuelle, présente une dimension spécifique et suscite un intérêt nouveau.

L'Institut Jérôme Lejeune propose les 18 et 19 septembre 2014 les Journées cliniques internationales Jérôme Lejeune. Ces 2 journées, qui s'inscrivent dans la suite des précédents congrès scientifiques internationaux Jérôme Lejeune *, sont organisées autour du thème « L'importance de l'évaluation dans la déficience intellectuelle ».

Des experts de renommée internationale dans le domaine de l'évaluation se réunissent à Paris pour présenter leurs travaux de recherche autour de l'évaluation dans le domaine de la déficience intellectuelle, avec comme objectif : améliorer la prise en charge des patients dans leur quotidien et les conduire vers une autonomie adaptée, savoir différencier les pathologies associées à leur déficience intellectuelle pour mieux les prendre en charge, et enfin comprendre quels seraient les meilleurs critères d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques adaptés.

L'ensemble des déficiences intellectuelles d'origine génétique sont concernées par cet événement : trisomie 21, X fragile, syndrome d'Angelman, Prader Willi, Smith Magenis, Williams Beuren, maladie du cri du chat etc.

L'Institut Jérôme Lejeune remercie le Pr. Marc Tassé, président du comité scientifique des Journées cliniques internationales Jérôme Lejeune, pour son implication et sa mobilisation au service du colloque et des professionnels de santé et des patients.

Par ailleurs, l'Institut est honoré de la participation de Mme Mélissa Parisi, une des responsables du NIH : son intervention donne l'occasion de prendre connaissance d'un projet novateur lancé il y a un an aux Etats-Unis avec une volonté politique marquée.

Au-delà d'un partage entre spécialistes, l'ambition de ces deux journées est de développer des collaborations pour avancer dans la réalisation concrète d'outils internationaux au service des patients et des familles.

*** Des informations sur ces congrès de 2004, 2006 et 2011 en p.20**

1/ L'évaluation dans la déficience intellectuelle : de quoi parle-t-on ?

L'évaluation fait partie intégrante de l'examen médical au sens large. Elle permet de recueillir des informations sur l'état cognitif et médical des patients. Elle permet aussi de comprendre leur qualité de vie et de mettre en œuvre des solutions concrètes pour l'améliorer.

Plusieurs domaines et compétences scientifiques sont réunis lors de ces journées pour améliorer :

- **L'évaluation de la douleur** et sa prise en charge chez les personnes atteintes de déficience intellectuelle,
- **L'évaluation de la situation médicale du patient** permettant la prise en charge adaptée pour ces patients parfois atteints de pathologies associées et en particulier celles associées au vieillissement (maladie d'Alzheimer...),
- **L'évaluation des soins les plus adaptés** pour répondre aux besoins spécifiques de chacun des patients (sommeil, troubles fonctionnels, troubles du comportement),
- **la définition des critères d'efficacité pour les essais cliniques.**

Les *Journées cliniques Jérôme Lejeune 2014* se déroulent autour de quatre thèmes principaux : l'évaluation médicale, l'évaluation des conduites adaptatives et de la qualité de vie ainsi que l'évaluation des fonctions cognitives. Le dernier thème est consacré à la problématique de l'évaluation dans le cadre des essais cliniques.

1) L'EVALUATION MEDICALE

L'évaluation médicale est une première étape indispensable avant toute évaluation psychologique ou neuropsychologique. Elle s'attache à l'histoire médicale personnelle et familiale des patients, qui peut influencer leur développement et leur comportement.

L'évaluation médicale soulève notamment la question de l'expression de la douleur chez une personne présentant une déficience intellectuelle. En effet, l'expression de la douleur pose souvent des problèmes, du fait des modalités d'expression différentes de celles de la population générale.

Chez ces personnes, l'expression de la douleur est parfois paradoxale et peut s'exprimer par des crises de rire, des comportements d'opposition voire d'agressivité ou par une mise en retrait. Ce défaut d'expression de la douleur peut s'expliquer par une mauvaise appréhension du schéma corporel : n'ayant pas une bonne conscience de leurs corps, elles ne peuvent ni situer ni exprimer de manière efficace leur douleur. De ce fait, de nombreux individus porteurs de déficience intellectuelle sont, à tort, diagnostiqués comme présentant des troubles de l'humeur et traités comme tels.

L'examen médical va, pour sa part, s'attacher à détecter, évaluer et traiter la douleur. Au cours de l'examen clinique du patient, l'observation de critères objectifs comme l'indice de sudation ou la fréquence cardiaque sera associée à l'utilisation d'échelles de douleur. Ces outils permettent aux

médecins d'estimer de la façon la plus précise possible la douleur du patient et de proposer le bon traitement.

En plus de la douleur, les patients qui souffrent d'une déficience intellectuelle présentent souvent des troubles sensoriels qu'il faut également évaluer car ils peuvent avoir des conséquences sur leur psychomotricité, leurs apprentissages et leur comportement et doivent donc être pris en compte dans leur évaluation.

Un autre type d'évaluation médicale : l'évaluation des apnées du sommeil, syndrome très fréquent chez les patients trisomiques, même s'il a peu de conséquences cliniques observables. L'objectif du corps médical est donc d'évaluer ce symptôme afin de proposer au patient un traitement adéquat.

2) L'EVALUATION DES CONDUITES ADAPTATIVES ET LA QUALITE DE VIE

Dans le cadre de la déficience intellectuelle, l'évaluation s'attache également à mesurer l'adaptation du patient à son milieu de vie, son niveau d'autonomie, ses habiletés sociales, ses capacités fonctionnelles...

En plus de s'intéresser aux conditions de vie du patient, cette évaluation permet de savoir si les objectifs qui lui sont fixés sont adaptés à ses capacités, ces dernières évoluant dans le temps.

En outre, les personnes atteintes de déficience intellectuelle peuvent présenter des sur-handicaps, parmi lesquels des troubles du comportement, telles que la dépression ou l'hyperactivité.

La mise en place d'outils d'évaluation efficaces permet de mieux comprendre la nature de ces troubles et d'y apporter une solution. Là encore, des outils de mesure spécifiques sont nécessaires afin d'appréhender de plus près la réalité de ces patients.

3) L'EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES – LE DIAGNOSTIC

Le but d'une évaluation neuropsychologique est d'établir le profil cognitif et comportemental du patient, ses points forts et ses points faibles, afin de définir ses besoins spécifiques. L'évaluation revêt une importance toute particulière chez le sujet vieillissant où la question d'un diagnostic différentiel entre vieillissement normal et pathologique (ex : maladie d'Alzheimer, etc.) se pose fréquemment.

En effet, les études récentes (*Elizabeth Head, Wayne Silverman, David Patterson, and Ira T. Lott, Aging and Down Syndrome, Curr Ger Gers Res, 2012 : 12 : 1-6*) montrent que le risque de développer une maladie d'Alzheimer est particulièrement élevé chez les sujets porteurs de trisomie 21, comparativement à la population générale. Afin de détecter les premiers signes de la maladie, les médecins ont besoin de disposer d'outils d'évaluation spécifiques à cette population, dont la sensibilité permettrait d'objectiver les différentes étapes de l'évolution de la maladie et de proposer une prise en charge adaptée.

4) L'ÉVALUATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Les recherches à visée thérapeutique pour les déficiences intellectuelles connaissent depuis quelques années un élan significatif à travers le monde, conduisant à des travaux toujours plus avancés sur des modèles animaux. Et surtout, l'ère des premiers essais cliniques s'est ouverte ces dernières années. Ce qui paraissait impensable il y a 10 ans est devenu aujourd'hui concret et les résultats observés laissent espérer que des traitements pourraient voir le jour dans une dizaine d'années. Les équipes continuent d'explorer le maximum de pistes de traitements potentiels et poursuivent désormais les tests cliniques à plus grande échelle. Ainsi, l'équipe barcelonaise du Pr Mara Dierssen, par exemple, a lancé en 2010 un essai clinique chez des personnes porteuses de trisomie 21 concernant l'action du gène *DYRK1A*, essai étendu en 2012.

Tester l'efficacité d'un potentiel traitement ou d'une méthode diagnostique appelle l'évaluation indispensable d'éventuelles relations de cause à effet, évaluation dont la précision est fondamentale.

Or, l'évaluation lors d'essais cliniques qui impliquent des personnes atteintes de déficiences intellectuelles est un réel défi car la plupart des tests ont été à l'origine créés pour la population générale. De nouveaux outils doivent aujourd'hui être développés notamment pour couvrir toutes les tranches d'âges, pour mesurer toutes les fonctions cognitives et pour apprécier ces dernières le plus justement possible.

2/ Les orateurs – Résumé des interventions

**Docteur Melissa A. Parisi,
Pédiatre et généticienne
Invitée d'honneur des Journées Cliniques Internatic**



Le Dr Melissa A. Parisi dirige la branche « *Déficiences Intellectuelles et Développementales* » de l'Institut National « *Child Health and Human Development* » (NICHD) et du « *National Institutes of Health* » (NIH), aux Etats-Unis. Elle a rejoint le NICHD en Octobre 2008 et supervise actuellement le programme de recherche sur la déficience intellectuelle et développementale du NICHD

Elle a été impliquée dans les activités du NICHD liées aux maladies rares neurodéveloppementales, aux anomalies innées du métabolisme, au dépistage néonatal, et à la trisomie 21. Elle est un des principaux acteurs du développement du « **DS-Connect** », le registre de la trisomie 21, financé par le NIH. Il s'agit d'une base de données en ligne, confidentielle et sécurisée, sur l'état de santé des personnes atteintes de trisomie 21, visant à faciliter la recherche. Elle s'intéresse à la promotion de la recherche fondamentale, clinique et translationnelle, dans le but d'améliorer la qualité de vie des personnes ayant une déficience intellectuelle.

Le Dr Parisi est diplômée de l'Université de Stanford. Elle est médecin et titulaire d'un doctorat en biologie du développement. Son domaine de recherche était axé sur la transcription mitochondriale. Elle a réalisé son internat en pédiatrie à l'Université de Washington, suivi par une formation postdoctorale en médecine génétique. Avant de rejoindre le NIH, elle a été professeur adjoint dans le Département de Pédiatrie de l'Université de Washington et de l'Hôpital pour enfants de Seattle, où elle a exercé en tant que généticienne et en tant que chercheur dans le domaine des malformations congénitales cérébrales touchant la fosse postérieure, en particulier le syndrome de Joubert et les troubles apparentés.

Au cours de sa pratique clinique dans les États de Washington et d'Alaska, le Dr Parisi a été impliquée dans l'évaluation, le diagnostic et la prise en charge des enfants et adultes atteints de syndromes génétiques, d'anomalies chromosomiques, et de troubles du développement. Le Dr Parisi a également servi en tant que présidente du conseil scientifique de la « Joubert Syndrome and Related Disorders Foundation ».

LA PREMIERE ETAPE : L'EVALUATION MEDICALE ET SENSORIELLE

Jeudi 18 septembre, 9h20

Aimé RAVEL

Médecin pédiatre et généticien
Institut Jérôme Lejeune, Paris, France



Résumé :

Les patients souffrants d'une déficience intellectuelle d'origine génétique présentent très souvent des problèmes médicaux et des troubles sensoriels associés qui peuvent modifier de manière importante leur développement psychomoteur, leurs apprentissages et leur comportement. Leur histoire médicale personnelle et familiale est souvent complexe, ce qui peut avoir une influence importante sur leur développement et leur comportement. Il est donc nécessaire de faire un bilan médical à la fois complet et global avant de conduire toute évaluation psychologique ou neuropsychologique, faute de quoi cette évaluation ne sera pas significative.

EVALUER LA DOULEUR DE L'ENFANT ATTEINT DE DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Jeudi 18 septembre, 9h55

Marc ZABALIA

Médecin pédiatre et généticien
Université de Caen Basse-Normandie, Caen, France



Résumé :

Comparée à la population générale, la confrontation à la douleur est plus importante dans la population atteinte de déficience intellectuelle en raison du manque de prise en charge des problèmes médicaux courants et des pathologies associées à la déficience et au vieillissement. Des outils validés sont désormais disponibles pour évaluer la douleur avec précision. En situation de déficience légère et moyenne, des travaux montrent que la compréhension du phénomène de la douleur et des stratégies pour y faire face est possible dans cette population. La plupart des traitements pour soulager la douleur, y compris les méthodes psychologiques sont adaptées. Pour améliorer la détection et la prise en charge de la douleur, il faut aujourd'hui lutter contre les idées reçues et développer la formation des professionnels.

SYNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL CHEZ DES ADULTES ATTEINTS DE TRISOMIE 21

Jeudi 18 septembre, 11h15

Valérie ATTALI

Médecin Praticien Hospitalier Pneumologue
Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

Résumé :

Le syndrome de Down ou trisomie 21 expose à une dysmorphie faciale elle-même propice au développement d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). Cependant peu d'études ont étudié systématiquement la fréquence du SAOS chez l'adulte trisomique.

L'objectif est d'évaluer de façon prospective la présence d'un SAOS et les symptômes associés sur une population de patients trisomiques.

Les méthodes sont les suivantes : 31 adultes (11 femmes et 20 hommes) avec trisomie 21, âgés de 33.7 ± 13.6 ans, ont accepté le protocole. Celui-ci comportait un questionnaire du sommeil réalisé avec l'aide des parents, un bilan neuropsychologique et un enregistrement vidéo-polysomnographique. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de sujets volontaires sains non trisomiques, appariés pour l'âge (âge moyen : 33.5 ± 14.7) et le sexe.

En somme, le syndrome d'apnées du sommeil est très fréquent avec la trisomie 21, surtout avec l'âge, mais il a peu de conséquences cliniques observables. Plus de la moitié des patients acceptent et suivent le traitement par pression positive.

POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE MEDICALE DES ADULTES AVEC UNE DEFICIENCE INTELLECTUELLE : CONSTAT, DIRECTIVES ET OUTILS

Jeudi 18 septembre, 11h50

Yona LUNSKY

Chef du Programme de recherche de double diagnostic
Centre de toxicomanie et de santé mentale
Université de Toronto, Canada



Résumé :

Cet exposé présente une vue d'ensemble des enjeux liés à la santé et à la disparité d'accès aux soins des personnes porteuses d'une déficience intellectuelle et de troubles développementaux associés. Nous nous concentrerons sur la présentation du consensus canadien au sujet des recommandations concernant les soins de première intention à dispenser aux personnes ayant une déficience intellectuelle et des troubles du développement associés. Nous présenterons des données démographiques sur l'état de santé et l'accès aux soins des adultes présentant des troubles du développement et verrons à quel point leur prise en charge est cohérente avec les recommandations du consensus canadien de 2011. La qualité des soins est améliorée quand des outils cliniques sont intégrés à des pratiques préexistantes. La présentation s'achèvera avec des exemples d'outils cliniques qui peuvent aider les cliniciens à mettre en œuvre les recommandations.

TRISOMIE 21 ET DEMENCE : LE POINT DE VUE DU NEUROLOGUE

Jeudi 18 septembre, 14h10

Ira T. LOTT

Neurologue, Pédiatre
Université de Californie, Los Angeles, USA



Résumé :

En partie, à cause de la « triplification » de la protéine précurseur de l'amyloïde dans la trisomie 21, la substance amyloïde s'accumule dans le cerveau tout au long de la vie. A l'âge de 40 ans, les personnes porteuses d'une trisomie 21 présentent des lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer, incluant des plaques amyloïdes diffuses extracellulaires, des neurites dystrophiques, et des dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires. La prévalence de la démence augmente avec l'âge, pour atteindre 75% après 65 ans. Mais même à un âge avancé, toutes les personnes porteuses du syndrome de Down ne développent pas une démence. Les signes précoces de démence dans la trisomie 21 peuvent refléter un dysfonctionnement du lobe frontal et de l'hippocampe, régions où les plaques amyloïdes s'accumulent précocement.

D'autres signes cognitifs de démence incluent des troubles mnésiques, une atteinte de la mémoire à court-terme, de la confusion, des difficultés avec les nouveaux apprentissages ainsi que des déficits dans l'organisation visuo-spatiale. Des troubles de la marche, une incontinence sphinctérienne et des crises d'épilepsie complètent la présentation clinique de la maladie d'Alzheimer chez les personnes ayant une trisomie 21. Nous avons montré que les crises d'épilepsie accélèrent de manière considérable le déclin cognitif chez les personnes ayant une trisomie 21 atteintes de démence. Certaines comorbidités sont des diagnostics différentiels de la démence chez les personnes ayant une trisomie 21 dont l'apnée du sommeil, les carences sensorielles et les troubles neuro-comportementaux. La recherche actuelle sur la démence chez les adultes porteurs d'une trisomie 21 se concentre sur de nouvelles approches d'imagerie, des biomarqueurs, l'évaluation rapide du fonctionnement cognitif et les facteurs influençant l'observance médicamenteuse.

LA MALADIE D'ALZHEIMER CHEZ LES SUJETS AGES PORTEURS DE TRISOMIE 21: MISE EN EVIDENCE DES DIFFERENTS STADES DE L'EVOLUTION

Jeudi 18 septembre, 14h45

Wayne SILVERMAN

Directeur de la Recherche sur les maladies génétiques de l'intelligence
Université Johns Hopkins, Baltimore, USA



Résumé :

Les progrès dans la prise en charge et les politiques de santé ont permis l'augmentation considérable de l'espérance de vie des personnes porteuses de trisomie 21, améliorant globalement leur qualité de vie. Cependant, une longévité accrue soulève aussi des questions concernant les maladies liées au vieillissement. Les adultes porteurs du Syndrome de Down vieillissent de manière atypique de nombreuses manières, et les individus affectés ainsi que leurs aidants doivent être vigilants au regard des changements de leur état de santé, sensoriel et cognitif, d'autant que le risque de développer la maladie d'Alzheimer est très important au sein de cette population.

Cette présentation portera sur les liens entre syndrome de Down et maladie d'Alzheimer. Le risque de démence sera rapporté à l'âge chronologique et comparé au risque pour les adultes non porteurs du syndrome de Down. Nous verrons quelles sont les stratégies de diagnostic et présenterons les découvertes récentes issues d'une large étude prospective et longitudinale portant sur plusieurs centaines d'adultes porteurs du syndrome de Down, âgés de plus de 45 ans. Cette étude s'est intéressée à la sensibilité et la spécificité de mesures spécifiques du changement au cours du temps aussi bien qu'aux mesures des performances à un temps T et corrélées à la sévérité de la déficience intellectuelle.

Les résultats de deux études portant sur des biomarqueurs diagnostiques seront aussi présentés (taille du télomère du lymphocyte T), une négative et une positive.

Enfin, des facteurs susceptibles de modifier le risque au sein de cette population particulièrement vulnérable seront discutés.

EVALUATION DES COMPETENCES SOCIALES ET EMOTIONNELLES CHEZ DES ENFANTS PRESENTANT UNE DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Jeudi 18 septembre, 16h05

Céline BAURAIN

Psychologue spécialisée dans le développement de l'enfant
Cliniques universitaires Saint-Luc, Louvain, Belgique

Résumé :

L'âge préscolaire correspond à une période critique quant à l'évolution des compétences sociales et émotionnelles.

Dans un premier temps, cet exposé vise à fournir des repères développementaux concernant les capacités socio-émotionnelles chez des enfants et adolescents se situant à cette période développementale. Au vu des déficits dans ces compétences chez les enfants et adolescents présentant une déficience intellectuelle, il est essentiel de comprendre leurs retards ou spécificités socio-émotionnelles afin d'adapter l'intervention à leur égard.

Dans un deuxième temps, nous expliquons les instruments utilisés pour les compétences socio-émotionnelles. Nous présenterons des outils d'évaluation que nous utilisons, évaluant ces compétences - et plus largement- permettant de recueillir des renseignements pertinents sur les habiletés fonctionnelles de ces enfants.

IMPLICATIONS POUR L'EVALUATION CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Jeudi 18 septembre, 16h40

Leonard ABBEDUTO

Directeur du MIND Institute
Université de Californie, Davis

Résumé :

Les troubles du langage sont toujours associés à la déficience intellectuelle. Néanmoins, il existe une grande variabilité dans la proportion et la nature de ces troubles selon leur nature et leur sévérité, aussi bien entre étiologies qu'au sein d'une même étiologie. Dans cette présentation, nous allons nous intéresser aux profils des troubles du langage associés à des maladies génétiques communes, incluant la trisomie 21 et le Syndrome de l'X fragile, ainsi qu'aux caractéristiques environnementales, génétiques et individuelles des individus qui forment ces profils. L'utilité d'un processus d'orientation développemental pour caractériser les troubles du langage chez les personnes avec une déficience intellectuelle sera soulignée. Les méthodes d'évaluation du langage pour les personnes avec une déficience intellectuelle seront décrites, et un accent sera mis sur l'adéquation de ces méthodes pour caractériser des différences entre individus et évaluer un même individu au cours du temps et en réponse au traitement. Nous décrirons l'utilité d'un échantillon « standardisé » de langage expressif comme méthode d'évaluation. Des approches récentes du traitement des troubles du langage chez les individus avec une déficience intellectuelle seront aussi décrites, incluant des approches multi-dimensionnelles.



AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE AVEC UN REGARD SUR LES ASPECTS FONCTIONNELS ET DE VIE PRATIQUE CHEZ LES PERSONNES AYANT UNE DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Vendredi 19 septembre, 9h10

Miguel Angel VERDUGO

Professeur en Psychologie
Université de Salamanque, Espagne



Résumé :

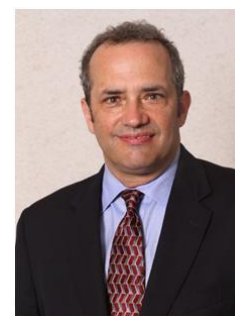
Au cours de cet exposé, nous présenterons dans un premier temps les caractéristiques principales du modèle conceptuel d'évaluation de la qualité de vie proposé par Schalock et Verdugo (2002, 2012). Dans un second temps, prenant la qualité de vie comme cadre, nous nous intéresserons à la manière d'intégrer les besoins de soutien en un plan individuel de soutien. Dans une troisième partie, quelques exemples de changement organisationnel utilisant le modèle de qualité de vie seront décrits. Enfin, la connexion entre le concept de qualité de vie et la Convention des Nations Unies sur les Droits des Personnes en situation de Handicap sera examinée.

EVALUATION DES CONDUITES ADAPTATIVES LORS DU DIAGNOSTIC DE DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Vendredi 19 septembre, 9h45

Marc J. TASSÉ

Président du Comité Scientifique des JCIJL
Professeur de Psychologie et de Psychiatrie
Université d'Etat de l'Ohio, Columbus, USA



Résumé :

Le comportement adaptatif dépend d'aptitudes que nous apprenons tout au long de notre développement et que nous mettons en acte en réponse à des attentes fortes de la part de notre communauté ou de la société au sens large. Le comportement adaptatif devient encore plus complexe selon l'âge et les changements, des attentes et demandes sociétales. Les comportements adaptatifs peuvent, de manière importante, mener à une intervention précoce efficace, des interventions thérapeutiques, de l'éducation, de l'apprentissage vicariant. Le DSM-5, le DCI 10 et les manuels AAIDD demandent l'évaluation du comportement adaptatif quand un diagnostic de déficience intellectuelle est posé. Nous présenterons la structure et l'administration de l'Echelle de Diagnostic du Comportement Adaptatif (DABS en anglais), une nouvelle échelle standardisée qui mesure le comportement adaptatif. L'échelle DABS a été créée pour relever de la manière la plus juste possible des informations sur le comportement adaptatif autour du diagnostic clinique. La DABS a un total de 75 items pour évaluer les aptitudes adaptatives conceptuelles, sociales et pratiques des individus de 4 à 21 ans. Nous allons aussi présenter brièvement les propriétés psychométriques de la DABS et sa sensibilité / spécificité dans le diagnostic de la déficience intellectuelle.

EVALUATION DES CAPACITES FONCTIONNELLES CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE TRISOMIE 21 TOUT AU LONG DE LEUR VIE

Vendredi 19 septembre, 11h05

Michael E. MSALL

Professeur de Pédiatrie à l'Université de Chicago,
Joseph P. Kennedy Research Center on Intellectual
and Developmental Disabilities, Chicago, USA



Résumé :

Les progrès en biologie moléculaire et en neurosciences ont permis de mieux comprendre comment la triplication du chromosome 21 influence la santé et le développement. De nouvelles connaissances médicales ont été intégrées aux recommandations de prise en charge qui assurent une meilleure détection des comorbidités pouvant avoir un impact défavorable sur la santé et le développement. De la même façon, des avancées ont été obtenues grâce à l'étude des modèles murins de trisomie 21 qui a permis une compréhension approfondie de la manière dont les gènes peuvent impacter le fonctionnement synaptique et les connexions cérébrales.

En ce moment, il existe des opportunités sans précédent d'optimiser la santé, le fonctionnement et la participation tout au long de la vie. Nous examinerons ce que les études précédentes portant sur la santé et le fonctionnement d'individus porteurs de trisomie 21 nous ont appris. Nous décrirons les résultats d'études réalisées en collaboration à Chicago, Boston, en Australie Occidentale et dans le Wisconsin.

Cette approche multidimensionnelle permet de mieux analyser la motricité globale et fine, le langage réceptif et expressif, l'interaction sociale et la régulation de l'émotion, la résolution de problèmes, la cognition, la mémoire, les fonctions exécutives, le traitement des informations, les compétences sociales etc... Cela permettra une meilleure compréhension des facteurs en faveur de trajectoires positives et des facteurs qui à l'opposé ne font que maintenir voire régresser les performances actuelles en termes de fonctionnement et de vie en communauté.

L'EVALUATION FONCTIONNELLE : DES OUTILS POUR PREPARER L'INTERVENTION

Vendredi 19 septembre, 11h40

Eric WILLAYE

Directeur de la Fondation SUS (Service Universitaire Spécialisé
pour personnes avec Autisme),
Université de Mons, Belgique



Résumé :

Longtemps considérés comme inhérents au handicap lui-même (Déficience intellectuelle, Autisme...), les troubles comportementaux sont maintenant vus comme remplissant une ou plusieurs fonctions. Ces fonctions s'expriment dans les liens qui se construisent entre la personne et son environnement ou entre la personne et son vécu interne. La méthodologie d'évaluation fonctionnelle, au travers de ses différents outils, vise à mettre en évidence ses liens et à construire un plan d'intervention autour d'une démarche positive à la fois pro-active (prévention et éducation) et ré-active.

ESSAIS THERAPEUTIQUES DANS LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE : LE DEFI DES CRITERES DE JUGEMENT D'EFFICACITE

Vendredi 19 septembre, 14h30

Vincent DES PORTES

Chef du service de Neuropédiatrie, CHU de Lyon,
France



Résumé :

Depuis cinq ans, des essais thérapeutiques sont proposés à des personnes atteintes de trouble neurodéveloppemental : handicap intellectuel (X fragile, trisomie 21) ou autisme. Les médicaments à l'essai sont issus de la recherche translationnelle, basée sur les connaissances physiopathologiques et les effets « thérapeutiques » observés sur des modèles animaux.

Les résultats d'études contrôlées bien menées incluant des centaines de patients sont pourtant décevants, et ne démontrent pas d'efficacité supérieure des candidats médicaments à celle d'un placebo. Plusieurs facteurs contribuent à ces résultats décevants : (i) effet placebo majeur, (ii) critères de jugements subjectifs centrés sur le comportement et pas sur les capacités d'apprentissage, (iii) cibles thérapeutiques limitées à une seule cascade moléculaire.

Les critères de jugement (outcome measures) actuels sont principalement (i) des questionnaires standardisés évaluant les troubles du comportement (ABC-C, ADAMS, RBS, SRS) ou les compétences adaptatives (VABS), (ii) des échelles visuelles analogiques (Visual Analogic Scale) étudiant un symptôme cible ou un indice de qualité de vie, (iii) des tâches cognitives (repérage visuspatial, raisonnement, attention) souvent trop difficiles pour les patients.

Le défi est de développer des nouveaux outils ciblant les compétences cognitives, accessibles aux patients déficients intellectuels, qui démontrent un effet réel des médicaments sur les apprentissages, diminuant l'impact de la maladie dans la vie de tous les jours « Disease modifying drug ». Cet objectif implique des essais thérapeutiques couplant un médicament avec un programme de remédiation cognitive ciblé.

QUESTIONS METHODOLOGIQUES ET ETHIQUES SOULEVEES PAR LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ LES SUJETS PRESENTANT UNE DEFICIENCE INTELLECTUELLE

Vendredi 19 septembre, 15h05

Franck STURTZ

Professeur en biochimie et génétique moléculaire
Université de Limoges, France.



Résumé :

Les essais cliniques ont amélioré la survie et la qualité de vie des patients ayant des cancers ou des maladies cardio-vasculaires. C'est pourquoi il est urgent d'organiser des essais cliniques pour des patients ayant des déficiences cognitives d'origine génétique. Cependant, pour des patients déficients mentaux (trisomie 21 par exemple), les essais cliniques présentent des problèmes spécifiques.

Les personnes déficientes mentales qui ne sont pas capables de donner un consentement totalement éclairé, ce qui pose un problème éthique. Des effets indésirables inattendus pouvant survenir chez ces patients, il est très important de bien peser les risques de la molécule étudiée lors de l'essai envisagé. Les objectifs médicaux sont aussi importants à définir précisément. Quelle fonction cognitive, si ce n'est toutes, doit être améliorée en priorité par le traitement ? La mémoire, les fonctions exécutives, le langage, les fonctions mathématiques, les praxies ou les gnosies, le comportement psychomoteur ou le comportement psychosocial ? Une fois que les objectifs ont été clairement définis, il faut penser à la faisabilité de l'essai. Les échelles neuropsychométriques ne mesurent pas toutes les fonctions cognitives de la même façon et ne sont pas disponibles pour toutes les fonctions ni pour toutes les tranches d'âge. Dans notre expérience, ces problèmes peuvent être résolus, avec de la patience, par des professionnels (médecins, neuropsychologues, méthodologistes, statisticiens, pharmacologistes, chercheurs,...) fortement désireux d'améliorer la qualité de vie de patients déficients mentaux.

3/ Une recherche de l'Institut et de la Fondation Jérôme Lejeune au profit des personnes déficientes intellectuelles

La recherche constitue le cœur de la mission de l'Institut et de la Fondation Jérôme Lejeune. Leurs activités respectives relevant de ce domaine se complètent.

3.1 La Fondation Jérôme Lejeune

La Fondation se concentre sur la recherche qui vise à trouver un traitement* pour les personnes atteintes de déficience intellectuelle d'origine génétique. A cette fin :

- elle finance les programmes sélectionnés par son conseil scientifique. Chaque année entre 30 et 50 projets de recherche sont financés, pour un budget d'environ 3 millions d'euros ;
- elle élabore et coordonne des programmes de recherche qui sont conduits par des chercheurs français ou internationaux (notamment aux Etats-Unis, en Espagne, en Italie, en Belgique, en Grande-Bretagne, en Australie, au Liban.) ;

Par ailleurs, aux côtés de l'Institut la Fondation contribue à stimuler cette recherche sur la scène internationale en jouant un rôle de plate-forme d'échanges et de mutualisation des savoirs, et en suscitant la collaboration entre équipes. Ainsi :

- Un centre de ressources biologiques spécialisé (CRB), est piloté par l'Institut
- Des congrès scientifiques internationaux sont organisés depuis 10 ans :
 - o 2004 : 1ères Journées internationales Jérôme Lejeune, autour du thème « Les maladies génétiques de l'intelligence, de la biologie moléculaire au traitement » ; le Pr. S Antonarakis présidait le comité scientifique.
 - o 2006 : les Journées cliniques Jérôme Lejeune abordaient le thème « Maladies génétiques de l'intelligence : prise en charge et perspectives thérapeutiques » ; le Pr. W Mobley présidait le comité scientifique.
 - o 2011 : pour leur 3ème édition, les Journées internationales Jérôme Lejeune portaient sur « Déficience intellectuelle d'origine génétique : progrès vers des traitements ciblés » ; le Pr. R Hagermann présidait le comité scientifique.
- Des Prix scientifiques permettent de faire connaître cette recherche et de valoriser ses acteurs (1 Prix « Jeune chercheur » et 1 Prix « Sisley-Jérôme Lejeune » par an)

* Trouver un traitement pour la déficience intellectuelle : un objectif scientifique accessible

La déficience intellectuelle constitue le principal handicap pour les personnes atteintes de maladie de l'intelligence d'origine génétique. En effet elle les empêche d'avoir une vie pleinement autonome.

C'est pourquoi la recherche d'un traitement visant à diminuer la déficience intellectuelle constitue un objectif majeur de la Fondation et de l'Institut Jérôme Lejeune. Dès leur création ils ont initié une dynamique d'équipes à l'international, dont les progrès et l'ambition aujourd'hui confirment l'idée « originelle » du Pr. Lejeune, celle de l'espérance thérapeutique.

« Nous trouverons. Il est impossible que nous ne trouvions pas. C'est un effort intellectuel beaucoup moins difficile que d'envoyer un homme sur la lune » répétait-il.

Est-ce que cela veut dire que l'on va guérir les patients ? Dans le cas de la trisomie 21 : s'il est peu probable qu'on parvienne un jour à supprimer le 3ème chromosome, en revanche il est envisageable d'atténuer le déficit intellectuel. La finalité de la recherche thérapeutique est ainsi de parvenir à mettre au point une prévention ou un traitement pharmacologique améliorant les fonctions intellectuelles des malades.

3.2 L'Institut Jérôme Lejeune

L'Institut développe des programmes de recherche menés, soit de manière autonome, soit en coopération. Dans ces deux catégories on distingue les études épidémiologiques et les études cliniques.

- Les études épidémiologiques ont pour objectif l'amélioration des diagnostics et des outils de suivi, mais visent aussi l'établissement de normes biologiques adaptées.
- Les études cliniques thérapeutiques ont en vue :
 - o l'amélioration à court terme de la prise en charge,
 - o l'amélioration des fonctions cognitives,
 - o la prévention de certains troubles autistiques.

De nombreux détails sur l'ensemble de ces programmes dans l'Annexe 3 page 29.

A) Conduite de projets internes autonomes

Les études ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans ce type d'études, les questions cliniques émergeant des consultations font l'objet, après une analyse scientifique et bibliographique, de protocoles d'étude destinés à répondre à des questions précises concernant le plus souvent la physiopathologie des pathologies prises en charge par l'Institut Jérôme Lejeune. L'équipe médicale et paramédicale de l'Institut travaille sur plusieurs projets, parmi lesquels l'étude STABIOL, l'étude IMMUTRI, l'étude HANDILONG ou encore le projet TRANSCRIPTOME (les détails de ces programmes en Annexe 3, page 30).

Focus sur le programme de recherche IMMUTRI (étude en cours) : il s'agit d'une étude pilote d'évaluation des troubles auto-immuns dans la trisomie 21. Cette étude a été élaborée en collaboration avec l'équipe du Professeur Chatenoud de l'Hôpital Necker à Paris. La publication est soumise et une étude IMMUTRI 2 devrait poursuivre le travail pour permettre d'affiner les résultats.

Les études CLINIQUES & THÉRAPEUTIQUES

Parmi les études cliniques et thérapeutiques (étude MORPHEE, étude ENTRAIN : (les détails de ces programmes en Annexe 3, page 30), un projet en cours, ACTHYF, est le plus important.

Focus sur cette étude ACTHYF : Les symptômes de la trisomie 21 résultent de la présence surnuméraire du chromosome 21. Les patients atteints de trisomie 21 présentent une déficience intellectuelle, sans doute liée à une surexpression de gènes portés par ce chromosome 21 surnuméraire, c'est-à-dire liée à une répétition d'une partie de l'information génétique. Sept gènes liés au métabolisme des folates sont connus pour être présents sur le chromosome 21. Or, toutes les maladies génétiques du métabolisme des folates s'accompagnent de troubles de l'intelligence.

Le programme ACTHYF, débuté en avril 2012 pour une durée de 60 mois, s'inscrit dans la continuité de l'étude ENTRAIN, afin d'évaluer le bénéfice de la supplémentation en folates (acide folinique, dérivé déjà actif de l'acide folique) et/ou en L-thyroxine (hormone thyroïdienne) sur le développement psychomoteur des jeunes patients atteints de trisomie 21. En effet, la L-thyroxine joue un rôle capital chez le jeune enfant notamment en ce qui concerne la maturation cérébrale. Les désordres thyroïdiens sont très fréquents chez les patients atteints de trisomie 21 à tous les âges de la vie.

Une étude antérieure, ENTRAIN, menée par l'Institut Jérôme Lejeune, a suggéré le bénéfice d'un traitement en acide folinique chez les patients atteints de trisomie 21 traités pour hypothyroïdie et traités.

L'objectif est d'évaluer, chez de très jeunes enfants porteurs d'une trisomie 21 (âgés de 6 à 18 mois à l'inclusion), l'efficacité soit d'un traitement par la L-thyroxine seul, soit d'un traitement par

acide folinique seul, à la dose de 1mg/kg/j, soit de ces deux traitements, en comparaison à un groupe placebo.

Validée par le Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, elle a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes en 2011 et de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments.

Les patients sont répartis de manière aléatoire dans 4 groupes distincts de traitement.

La répartition au hasard des patients éligibles dans chacun des groupes a pour but d'assurer que ces groupes soient rigoureusement semblables en tous points, excepté en ce qui concerne le traitement administré.

B) Participation à des projets en coopération

Les études ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Parmi d'autres études telles que le consortium européen ANEUPLOIDY, aujourd'hui terminé, ou encore une étude sur l'autisme chez les patients avec un retard mental (les détails de ces programmes en Annexe 3, page 32), le projet ONCODEFI, en cours, est une étude importante de la recherche épidémiologique de l'Institut.

Focus sur ce projet ONCODEFI : Il s'agit d'un projet pilote sur 5 ans à la croisée de deux champs médicaux habituellement bien distincts : le cancer et la déficience intellectuelle. Ce projet a été créé par le Docteur Daniel Satgé, anatomopathologiste et membre du Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, le Docteur Bernard Azéma, psychiatre, et le Professeur Stéphane Culine, oncologue. Chaque année, plus de 7 000 nouveaux patients concernés par la déficience intellectuelle sont touchés par le cancer. Du fait de leur particularité psychologique et biologique, ces patients doivent être traités de manière spécifique. Comme il n'existe ni en France, ni à l'étranger, de structure abordant globalement les cancers chez les personnes déficientes intellectuelles, ONCODEFI vise une prise en charge optimale des cancers, depuis le stade de la prévention jusqu'au traitement à court et long terme chez ces personnes.

Les études THÉRAPEUTIQUES

Un essai clinique du laboratoire ROCHE est l'un des projets de recherche en coopération le plus important de l'Institut en ce moment. Il se constitue de deux phases de recherche : une première étape de tests (étude ROCHE BP25612) puis une seconde étape d'essai clinique médicamenteux (étude ROCHE BP27832 – CLEMATIS).

Focus sur cet essai ROCHE : La communauté scientifique s'intéresse depuis plusieurs années au neurotransmetteur allostérique GABA. Les essais menés par exemple par le Pr William Mobley, Président du Comité scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune USA, ex vivo puis chez la souris modèle de trisomie 21, ont effectivement montré le rôle déterminant de l'inhibition

des récepteurs GABA dans l'amélioration des capacités cognitives de l'animal. De nouvelles perspectives thérapeutiques ont été ainsi ouvertes.

Le laboratoire Roche mène donc un projet avec l'une de ces molécules inhibitrices des récepteurs GABA. Après les phases préalables, destinées notamment à s'assurer de la non-toxicité de la molécule, une phase de plusieurs années s'ouvre maintenant, celle de l'essai clinique à proprement parler, auquel participera l'Institut Jérôme Lejeune.

Cet essai clinique sera mené simultanément en France, Espagne, Grande-Bretagne, Islande, Canada, Mexique, Argentine, Singapour et Nouvelle-Zélande. Les patients trisomiques 21 concernés par cet essai seront âgés de 12 à 13 ans pour moitié et de 14 à 30 ans pour l'autre moitié. 3 groupes de 60 patients sont prévus. La participation à l'essai supposera pour chacun une dizaine de visites étalées sur quarante semaines avec en moyenne sept consultations neuropsychologiques. Il s'agira précisément de mesurer la tolérance selon la dose et l'efficacité de la molécule. La mémoire de travail, les interactions sociales, le langage, l'état neuropsychologique, le sommeil seront les critères étudiés lors de tests réguliers.

Annexes

Annexe 1
Plan du Campus des Cordeliers

Adresse : 21 rue de l'École de Médecine (75007, Paris)



- Salle des Thèses
- Salle Marie Curie
- Amphithéâtre Farabeuf
- Salle Club

L'accès au colloque des 18 et 19 septembre s'effectue par le 21 rue de l'École de Médecine.

Le colloque a lieu dans l'Amphithéâtre Farabeuf (point jaune)

Annexe 2

Présentation de l'Institut Jérôme Lejeune

L'Institut Jérôme Lejeune a trois missions : soigner, chercher et former.

➤ Soigner

L'Institut Jérôme Lejeune propose aux patients une prise en charge médicale spécialisée tout au long de leur vie grâce à une équipe médicale et paramédicale composée : de médecins spécialisés (généticien, neurologue, neuropédiatre, pédiatre, chirurgien orthopédiste, psychiatre, gériatre), orthophoniste, psychologue, neuropsychologues, infirmières, assistante sociale.

La consultation de l'Institut Jérôme Lejeune est à la disposition des patients et de leur famille pour :

- ➔ la recherche d'un diagnostic pour les retards mentaux inexplicés.
- ➔ la continuité de la prise en charge (coordination entre les différentes spécialités médicales et médico-sociales autour du patient).
- ➔ la prévention des sur- handicaps (anomalie de la thyroïde, déformation orthopédique ...).
- ➔ l'accompagnement des familles et des centres de prise en charge.

Près de 3 700 patients viennent chaque année, de France et du monde entier, consulter l'équipe de spécialistes de l'Institut. Le nombre de consultations augmente de 8 % par an.

➤ Chercher

L'Institut Jérôme Lejeune associe les soins à la recherche clinique. L'Institut conduit et participe à des programmes de recherche avec ses patients. Les études menées à l'Institut Jérôme Lejeune visent à mieux connaître et traiter les maladies génétiques avec déficience intellectuelle (plus de détails sur la Recherche page 20).

➤ Former

L'Institut Jérôme Lejeune propose aux professionnels et aux familles des formations sur l'accueil, l'accompagnement et la prise en charge des personnes atteintes d'une déficience intellectuelle d'origine génétique. Ces formations portent également sur les pathologies associées à leur maladie. L'accueil de stagiaires est possible (stages réservés aux étudiants des professions de santé en fin de parcours de formation).

L'INSTITUT JEROME LEJEUNE EN QUELQUES DATES

- ✓ **1996** : Création de la Fondation Jérôme Lejeune
- ✓ **1997** : En juillet, Marie-Odile Rethoré quitte la consultation de l'hôpital Necker-Enfants Malades. En septembre, elle ouvre avec Clotilde Mircher et Aimé Ravel une consultation dans les locaux de la consultation de Médecine de l'hôpital Notre-Dame de Bon Secours. Création de l'Association « Centre Médical Jérôme Lejeune – Maison de Paris »
- ✓ **1998** : Arrêté ministériel donnant une autorisation à titre expérimental au « Centre médical Jérôme Lejeune ».
- ✓ **2002** : Le centre médical s'installe temporairement dans des locaux de bureaux avenue Foch. Il prend le nom d' « Institut Jérôme Lejeune » en juillet 2003.
- ✓ **2007** : L'Institut Jérôme Lejeune emménage dans les locaux de l'ancien hôpital Saint Jacques..
- ✓ **2011** : Le 1er janvier 2011, la consultation de l'Institut Jérôme Lejeune est intégrée au Groupement de Coopération Sanitaire de moyens « Hôpital St Joseph Paris/Institut Jérôme Lejeune » (GCS).

Annexe 3

Recherche de l'Institut Jérôme Lejeune : les programmes

1) Les programmes de 2013

Type d'études		Nom	Collaborations	Commentaires
Recherche clinique	Recherches thérapeutiques	T21 - Morphée	I. Arnulf - La Salpêtrière	Analyse des résultats en cours
		T21 –ACTHYF	Interne IJL Université de Chicago	En cours d'inclusion Préparation au démarrage
		Roche BP25612	Laboratoire Roche	Analyse des Résultats en cours
		Roche BP27832 (CLEMATIS)	Laboratoire Roche	En cours d'initiation
	Études épidémiologiques	IMMUTRI	Chatenoud - Necker	Publication en cours
		Handilong	Interne IJL	Article en cours de préparation
		Transcriptome	Interne IJL	Données colligées publiées
		Autisme	(D Heron) Salpêtrière	Travail publié en janvier 2014
		Tolérance glucidique	(Pr Polak) Necker	Résultats attendus
		Qualité de la prise en charge	Pr Verloes (R. Debré)	Publication en cours
		STABIOL	Interne IJL	Récupération de données complémentaires en vue d'une publication

2) Différents programmes de recherche de l'Institut Jérôme Lejeune

2.1 Conduite de projets internes autonomes

Les études ÉPIDÉMIOLOGIQUES

STABIOL (étude en cours): Les données biologiques de base de 3000 prélèvements sanguins faits chez des patients trisomiques 21 de tous âges sur une période de 10 ans ont été regroupées et sont en cours d'analyse. Un travail complémentaire est en cours pour rendre les données exploitables. Une publication est prévue.

HANDILONG (étude en cours): Le but de l'étude HANDILONG est d'établir des courbes de croissance pour les patients trisomiques 21 de 0 à 20 ans, à partir des données enregistrées lors de la surveillance médicale des patients suivis à l'Institut Jérôme Lejeune.

TRANSCRIPTOME : L'objectif du projet « Transcriptome-Trisomie 21 » est de comparer l'expression des gènes de personnes atteintes de trisomie 21 et leur niveau intellectuel mesuré afin de déterminer la ou les causes pouvant expliquer la variabilité de l'atteinte intellectuelle.

IMMUTRI (étude en cours) : il s'agit d'une étude pilote d'évaluation des troubles auto-immuns dans la trisomie 21. Cette étude a été élaborée en collaboration avec l'équipe du Professeur Chatenoud de l'Hôpital Necker à Paris. La publication est soumise et une étude IMMUTRI 2 devrait poursuivre le travail pour permettre d'affiner les résultats.

Les études CLINIQUES & THÉRAPEUTIQUES

MORPHÉE (étude en cours): Ce protocole étudie la fréquence et la gravité du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les patients trisomiques 21, ainsi l'impact que pourrait avoir un appareillage nocturne en pression positive (CPAP) sur les fonctions cognitives ou comportementales de ces patients. Ce protocole a été réalisé en collaboration avec le service des pathologies du sommeil de la Pitié-Salpêtrière (Dr Isabelle ARNULF). 19 patients au total ont bénéficié de toutes les visites et examens psychométriques permettant une analyse des données. L'analyse des résultats est en cours.

ENTRAIN (étude terminée): L'étude Entrain, conduite de décembre 2001 à décembre 2003 sur 117 enfants trisomiques 21 âgés de 6 mois à 2,5 ans, avait pour but d'étudier l'effet d'une supplémentation en folates sur le développement psychomoteur des jeunes enfants trisomiques 21 (Le déséquilibre des folates pourrait être en partie responsable de la déficience intellectuelle et de troubles du comportement.). Les résultats de cette étude ont été publiés. Ils suggèrent un effet positif de l'acide folinique surtout lorsque les patients reçoivent de façon concomitante des hormones thyroïdiennes pour une hypothyroïdie. Ces résultats doivent être précisés par une nouvelle étude.

ACTHYF (étude en cours) : Les patients atteints de trisomie 21 présentent une déficience intellectuelle, sans doute liée à une surexpression de gènes portés par ce chromosome 21 surnuméraire, c'est-à-dire liée à une répétition d'une partie de l'information génétique. Sept gènes liés au métabolisme des folates sont connus pour être présents sur le chromosome 21. Or, toutes les maladies génétiques du métabolisme des folates s'associent à des troubles de l'intelligence.

Le programme ACTHYF, débuté en avril 2012 pour une durée de 60 mois, s'inscrit dans la continuité de l'étude ENTRAIN, afin d'évaluer le bénéfice de la supplémentation en folates (acide folinique, dérivé déjà actif de l'acide folique) et/ou en L-thyroxine (hormone thyroïdienne) sur le développement psychomoteur des jeunes patients atteints de trisomie 21. En effet, la L-thyroxine joue un rôle capital chez le jeune enfant notamment en ce qui concerne la maturation cérébrale et son association à l'acide folinique a paru bénéfique dans l'étude ENTRAIN.

L'objectif est d'évaluer, chez de très jeunes enfants porteurs d'une trisomie 21 (âgés de 6 à 18 mois à l'inclusion), l'efficacité soit d'un traitement par la L-thyroxine seul, soit d'un traitement par acide folinique seul, à la dose de 1mg/kg/j, soit de ces deux traitements, en comparaison à un groupe placebo.

Validée par le Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune, elle a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes en 2011 et de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments.

Les patients sont répartis de manière aléatoire dans 4 groupes distincts de traitement.

La répartition au hasard des patients éligibles dans chacun des groupes a pour but d'assurer que ces groupes soient rigoureusement semblables en tous points, excepté en ce qui concerne le traitement administré.

2.2 Participation à des projets en coopération

Les études ÉPIDÉMIOLOGIQUES

ANEUPLOIDY (étude terminée): Un des objectifs principaux du consortium européen ANEUPLOIDY était la découverte et la compréhension du rôle des gènes candidats pour le retard mental de la trisomie 21 Il s'agissait de rechercher des corrélations entre les signes cliniques et le fonctionnement des gènes. Plus de 400 patients de l'IJL ont contribué à ce travail entre 2007

et 2010. Ce programme intégrait l'IJL et 12 autres équipes de recherche européennes sous la direction du Professeur Stylianos Antonarakis de l'Université de Genève. Il était entièrement financé par la communauté européenne.

Il n'y a pas encore de retombées pour les patients. Il s'agit de travaux de sciences fondamentales.

AUTISME (étude en cours): Collaboration avec l'équipe de Delphine Héron à la Pitié-Salpêtrière (C. Nava et C. Mignot), pour l'analyse ciblée par puce pangénomique des patients autistes avec ou sans retard mental. 10 patients de l'IJL ont participé. Un article est publié (Janvier 2014).

Les études THÉRAPEUTIQUES

L'étude thérapeutique ROCHE est l'un des projets de recherche en coopération le plus important de l'Institut. Il se constitue de deux phases de recherche : une première étape de tests (étude ROCHE BP25612) puis une seconde étape d'essai clinique médicamenteux (étude ROCHE BP27832 – CLEMATIS).

ROCHE : La communauté scientifique s'intéresse depuis plusieurs années au neurotransmetteur allostérique GABA. Les essais menés par exemple par le Pr William Mobley ex vivo, puis chez la souris modèle de trisomie 21, ont effectivement montré le rôle déterminant de l'inhibition des récepteurs GABA dans l'amélioration des capacités cognitives de l'animal. De nouvelles perspectives thérapeutiques ont été ainsi ouvertes.

Le laboratoire Roche mène donc un projet avec l'une de ces molécules inhibitrices des récepteurs GABA. Après les phases préalables, destinées notamment à s'assurer de la non-toxicité de la molécule, une phase de plusieurs années s'ouvre maintenant, celle de l'essai clinique à proprement parler, auquel participera l'Institut Jérôme Lejeune.

Cet essai clinique sera mené simultanément en France, Espagne, Grande-Bretagne, Islande, Canada, Mexique, Argentine, Singapour et Nouvelle-Zélande. Les patients trisomiques concernés par cet essai seront âgés de 12 à 13 ans pour moitié et de 14 à 30 ans pour l'autre moitié. 3 groupes de 60 patients sont prévus. La participation à l'essai supposera pour chacun une dizaine de visites étalées sur quarante semaines avec en moyenne sept consultations neuropsychologiques. Il s'agira précisément de mesurer la tolérance selon la dose et l'efficacité de la molécule. La mémoire de travail, les interactions sociales, le langage, l'état neuropsychologique, le sommeil seront les critères étudiés lors de tests réguliers

Annexe 4

Recherche de l'Institut Jérôme Lejeune : les publications de 2013 et du 1er semestre 2014

Dans le cadre de ses activités de recherche, l'Institut Jérôme Lejeune est amené à produire des publications scientifiques. Celles des années 2013/2014 sont les suivantes :

2013 - PUBLICATIONS

- **The intellectual disability of trisomy 21: differences in gene expression in a case series of patients with lower and higher IQ.**
MEGARBANE A, Noguier F, STORA S, Manchon L, MIRCHER C, Bruno R, Dorison N, Pierrat F, RETHORE MO, Trentin B, RAVEL A, Morent M, Lefranc G, Piquemal D. Eur J Hum Genet. 2013 Feb 20. doi: 10.1038/ejhg.2013.24. [Epub ahead of print]
- **The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down syndrome.**
Sailani MR, Makrythanasis P, Valsesia A, Santoni F, Deutsch S, Popadin K, Borel C, Migliavacca E, Sharp AJ, Duriaux Sail G, Falconnet E, Rabionet K, Serra Juhe C, Vicari S, Laux D, GRATTAU Y, Dembour G, MEGARBANE A, Touraine R, STORA S, Kitsiou S, Fryssira H, Chatzisevastou-Loukidou C, Kanavakis E, Merla G, Bonnet D, Perez-Jurado LA, Estivill X, Delabar JM, Antonarakis SE. Genome Res. 2013 Jun 19. [Epub ahead of print]
- **Plasma nitrate levels are increased in adult Down syndrome patients**
Clementine Ripoll, Julien Dairou, SAMANTHA STORA, Jean-Maurice Delabar, and Nathalie Janel. Biomarkers. 2013 Jun;18(4):373-4. doi: 10.3109/1354750X.2013.783117.
- **Adenocarcinoma of the lung in Down syndrome: first clinical report**
Daniel Satgé¹, Sergio Salmeron², Toufik Homsî³, MARIE-ODILE RETHORE, and Jean Tredaniel²
Tumori 99 – e169-e171 - *1Pathology Service, Centre Hospitalier, Tulle; 2Department of Pneumology, and 3Laboratory of Pathology, Hôpital St Joseph, Paris; 4Institut Jérôme Lejeune, Paris, France*
- **Report on a patient with a 12q24.31 microdeletion inherited from an insulin-dependent diabetes mellitus father**
Chouery E, Choucair N, Abou Ghoch J, El Sabbagh S, Corbani S, MEGARBANE A. Mol Syndromol. 2013 Mar;4(3):136-42
- **Interactions Underlie Developmental Anomalies in Goldberg- Shprintzen Syndrome.**
Drévilion L, MEGARBANE A, Demeer B, Matar C, Benit P, Briand-Suleau A, Bodereau V, Ghommid J, Nasser M, Decrouy X, Doco-Fenzy M, Rustin P, Gaillard D, Goossens M, Giurgea I. KBP-Cytoskeleton Hum Mol Genet. 2013 Feb 19.
- **Craniosynostosis, anal anomalies, and prokeratosis (CDAGS syndrome) case report and literature review**
Chouery E, Guissart C, Mégarbané H, Aral B, Nassif C, Thauvin-Robinet C, Faivre L, MEGARBANE A. Eur J Med Genet. 2013 Dec;56(12):674-7.

2013 – COMMUNICATIONS ORALES

- **Vieillessement des Personnes handicapées mentales.** ADAPEI du Morbihan le 8 novembre 2013. (300 personnes dont familles professionnels, responsables locaux). Intervenant : **Dr Michel MUIR.**
- **La complexité de la prise en charge de l'enfant polyhandicapé** – pour l'association HANDSAS 93, à Bobigny le 04 octobre 2013. (500 personnes dont familles et professionnels) Intervenant : **Dr Aimé RAVEL**
- **DIU Intelli'cure – Diplôme Inter – Universitaire Déficience intellectuelle – Handicap mental ;** cours donnés par les professionnels IJL (Professeur Marie - Odile Rethoré, Dr Clotilde Mircher, Dr Aimé Ravel)

2013 – POSTERS

- **ACTHYF study:**
« Efficacy assessment of folic acid and thyroid hormone systematic treatment on the psychomotor development of young Down Syndrome children ». **Grattau Y., MIRCHER C., Ravel A., SACCO S., Sturtz F.** Congrès Down Syndrome de Washington – mai 2013
- **Différences dans le profil d'expression de gènes entre deux groupes de patients trisomiques 21, l'un avec un quotient intellectuel fort, l'autre avec un quotient intellectuel faible.** *Assises de Génétique – Bordeaux 2014*
Samantha Stora (1), Florian Noguier (2), Laurent Manchon (2), **Clotilde Mircher** (1), Roman Bruno (2), **Nathalie Dorison** (1), Fabien Pierrat (2), **Marie-Odile Réthoré** (1), Bernadette Trentin (2), **Aimé Ravel** (1), Marine Morent (2), Gérard Lefranc (2), David Piquemal (2), **André Mégarbané** (1,3).
(1) Institut Jérôme Lejeune, Paris, France ; (2) Skuldtech, Montpellier, France ; (3) Unité de génétique médicale, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban. Acthyf Assises
- **A Clinical trial for Brain Development in Trisomy 21 (DS) Folic Acid and Thyroid Hormone on Psychomotor Development of Down Syndrome Young Children**
ESHG – Paris, juin 2013 – **MIRCHER C**
- **Patients trisomiques 21 âgés et maladie d'Alzheimer: perspectives diagnostiques**
AS. CARRET-REBILLAT¹, C. MIRCHER¹, A. RAVEL¹, M. MUIR¹, M. CONTE¹, S. SACCO¹, C. BOUIS¹, MO. RETHORE¹, F. STURTZ^{1,2}

¹ Institut Jérôme Lejeune, PARIS - ² Université de LIMOGES

2014 - POSTERS

- **Evaluation de l'efficacité d'un traitement systématique par acide folinique et hormone thyroïdienne sur le développement psychomoteur du jeune enfant trisomique 21** Mircher C., Ravel A., Dorison N., Greiner-Mahler O., de Fraisse B., Stora S., Bouis C., Sacco S., Sturtz F. Bordeaux, Assises de Génétique – janvier 2014
- **Différences dans le profil d'expression de gènes entre deux groupes de patients trisomiques 21, l'un avec un quotient intellectuel fort, l'autre avec un quotient intellectuel faible.** Samantha Stora (1), Florian Noguier (2), Laurent Manchon (2), Clotilde Mircher (1), Roman Bruno (2), Nathalie Dorison (1), Fabien Pierrat (2), Marie-Odile Réthoré (1), Bernadette Trentin (2), Aimé Ravel (1), Marine Morent (2), Gérard Lefranc (2), David Piquemal (2), André Mégarbané (1,3). (1) Institut Jérôme Lejeune, Paris, France ; (2) Skuldtech, Montpellier, France ; (3) Unité de génétique médicale, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban
- **Patients trisomiques 21 âgés et maladie d'Alzheimer: perspectives diagnostiques – AS.** CARRET-REBILLAT¹, C. MIRCHER¹, A. RAVEL¹, M. MUIR¹, M. CONTE¹, S. SACCO¹, C. BOUIS¹, MO. RETHORE¹, F. STURTZ¹²
¹ Institut Jérôme Lejeune, PARIS - ² Université de LIMOGES Bordeaux, Assises de Génétique – janvier 2014
- **Différences dans le profil d'expression de gènes entre deux groupes de patients trisomiques 21, l'un avec un quotient intellectuel fort, l'autre avec un quotient intellectuel faible.** Samantha Stora (1), Florian Noguier (2), Laurent Manchon (2), Clotilde Mircher (1), Roman Bruno (2), Nathalie Dorison (1), Fabien Pierrat (2), Marie-Odile Réthoré (1), Bernadette Trentin (2), Aimé Ravel (1), Marine Morent (2), Gérard Lefranc (2), David Piquemal (2), André Mégarbané (1,3). (1) Institut Jérôme Lejeune, Paris, France ; (2) Skuldtech, Montpellier, France ; (3) Unité de génétique médicale, Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.

2014 - PUBLICATIONS

- **Exome sequencing reveals a mutation in DMP1 in a family with familial sclerosing bone dysplasia.** Bone. 2014 Aug 30. pii: S8756-3282(14)00325-1. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.014. [Epub ahead of print] Gannagé-Yared MH1, Makrythanasis P2, Chouery E3, Sobacchi C4, Mehawej C5, Santoni FA6, Guipponi M7, Antonarakis SE8, Hamamy H9, Mégarbané A10.
- **Loss of ALDH18A1 function is associated with a cellular lipid droplet phenotype suggesting a link between autosomal recessive cutis laxa type 3A and Warburg Micro syndrome.** Mol Genet Genomic Med. 2014 Jul;2(4):319-25. doi: 10.1002/mgg3.70. Epub 2014 Mar 11 Handley MT1, Mégarbané A2, Meynert AM1, Brown S1, Freyer E1, Taylor MS1, Jackson IJ1, Aligianis IA1.
- **Trisomie 21 et endocrinopathies Down syndrome and endocrine disorders - Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XVIII - n° 7 - septembre 2014 - Anne-Sophie Rebillat*, Clotilde Mircher***

- **Diagnostic Exome Sequencing to Elucidate the Genetic Basis of Likely Recessive Disorders in Consanguineous Families 2:** Makrythanasis P, Nelis M, Santoni FA, Guipponi M, Vannier A, Béna F, Gimelli S, Stathaki E, Temtamy S, Mégarbané A, Masri A, Aglan MS, Zaki MS, Bottani A, Fokstuen S, Gwanmesia L, Aliferis K, Bustamante Eduardo M, Stamoulis G, Psoni S, Kitsiou-Tzeli S, Fryssira H, Kanavakis E, Al-Allawi N, Sefiani A, Al Hait S, Elalaoui SC, Jalkh N, Al-Gazali L, Al-Jasmi F, Bouhamed HC, Abdalla E, Cooper DN, Hamamy H, Antonarakis SE.. Hum Mutat. 2014 Jul 17. doi: 10.1002/humu.22617.
- **Report of a novel mutation in CRB1 in a Lebanese family presenting retinal dystrophy.** Ophthalmic Genet. 2014 Mar;35(1):57-62
3: Jalkh N, Guissart C, Chouery E, Yammine T, El Ali N, Farah HA, Mégarbané A.

2014 - AUTRES

- **Formation donnée par l'IJL – Le vieillissement des personnes porteuses de déficience intellectuelle à l'ISRP de Boulogne (formation aux parents) – Pr Marie-Odile RETHORE et Dr Anne-Sophie REBILLAT**
- **Les Mystères de la génétique – Pr Marie-Odile RETHORE – conférence lors de la Journée de Printemps du 29/03/2014 de l'hôpital Saint Jacques – Centre d'Etudes Homéopathiques de France**

Annexe 5

Les déficiences intellectuelles d'origine génétique

Trisomie 21, syndrome de l'X-fragile, Délétion 5p (autrefois appelée maladie du Cri du chat), syndrome de Williams-Beuren, monosomies... Ces maladies ont en commun d'avoir une origine génétique et d'entraîner une déficience intellectuelle.

Les déficiences intellectuelles d'origine génétique frappent près de 2.5% de la population en France. Les maladies génétiques atteignent le génome : elles peuvent affecter un seul ou plusieurs gènes. Les conséquences sont extrêmement variables, en particulier dans leur gravité. Certaines entraînent un handicap mental, d'autres non. Le déficit intellectuel lui-même peut être isolé, ou accompagné d'autres troubles, physiques ou du comportement, comme l'autisme.

Un seul gène en trop ou un gène qui ne fonctionne pas peut entraîner un déséquilibre dans le fonctionnement neurologique, biologique de la personne, et toucher 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...

1) SUR LE PLAN MEDICAL, QU'EST-CE QU'UNE DEFICIENCE INTELLECTUELLE D'ORIGINE GENETIQUE ?

La maladie génétique atteint le génome : elle peut affecter un seul ou plusieurs gènes. Toutes les maladies génétiques n'ont pas systématiquement de conséquences sur l'intelligence. Celles que Jérôme Lejeune appelait « maladies génétiques de l'intelligence » regroupent les pathologies qui ont une origine génétique et se manifestent, entre autres conséquences, par une déficience mentale. Le lien entre l'anomalie génétique et le déficit mental est difficile à comprendre.

Parler de maladie permet de reconnaître qu'il est possible de faire quelque chose en matière de recherche thérapeutique. Les chercheurs ont la conviction qu'un jour on pourra guérir ces patients.

2) UN EXCES DE GENE OU UN MANQUE DE GENES

Le caryotype de la personne atteinte peut révéler un chromosome en trop. C'est le cas de la trisomie 21. A l'inverse, un gène peut ne pas fonctionner ou manquer en cas d'absence d'un morceau de chromosome. Les progrès des techniques génétiques ont permis de mettre en évidence des microdélétions qui sont à l'origine de syndromes spécifiques rares comme le syndrome de Williams-Beuren, de Smith-Magenis, d'Angelman...

Le nombre d'anomalies génétiques entraînant une déficience mentale 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 arrivent à connaître la cause de près de la moitié des retards mentaux d'origine génétique. Et chaque personne atteinte est unique dans sa manière de supporter l'excès ou l'insuffisance de gènes.

3) POURQUOI PARLE-T-ON DE MALADIE ET NON DE HANDICAP ?

Le terme « handicap » évoque quelque chose de figé, d'immuable. C'est une étiquette que la société met sur les personnes atteintes d'une déficience mentale.

A l'inverse, les maladies se traitent. Et les maladies génétiques de l'intelligence, en dépit de leur complexité et de leur gravité, sont appelées à être traitées. La médecine arrive aujourd'hui à soigner un grand nombre de complications (cardiaques, thyroïdienne...) par une thérapeutique adaptée et les rééducations sont une grande aide. La science n'a pas encore trouvé le moyen de vaincre les maladies génétiques de l'intelligence.

Mais des avancées importantes en génétique ont été réalisées, notamment sur le chromosome 21 depuis son séquençage en mai 2000. Aujourd'hui, ces progrès suscitent des espoirs raisonnables d'améliorer la santé des malades.

4) LA TRISOMIE 21

La trisomie 21 est la première cause diagnostiquée de déficience intellectuelle d'origine génétique : on estime que, dans le monde, plusieurs millions de personnes sont actuellement atteintes de trisomie 21, dont 50 000 en France. Ces dernières années, leur espérance de vie s'est rapprochée de celle de la population générale.

L'origine de la trisomie 21

La trisomie 21 est une maladie génétique qui touche toute la personne. Elle résulte d'une anomalie chromosomique : normalement, l'homme possède 46 chromosomes organisés en 23 paires. Dans la trisomie 21, le chromosome 21 est en trois exemplaires au lieu de deux, portant le nombre total de chromosomes à 47.

Le chromosome 21 est le plus petit des chromosomes, il compte environ 300 gènes. C'est la présence de ce chromosome supplémentaire qui déséquilibre l'ensemble du fonctionnement du génome et donc de l'organisme.

Trisomie 21 et génétique

La présence d'un chromosome supplémentaire dans chacun des noyaux des 70 000 milliards de cellules du corps humain implique, par définition, la présence de gènes en quantité excessive chez les personnes porteuses d'une trisomie 21 : chacun des 300 gènes du chromosome 21 est présent en 3 exemplaires au lieu de 2 dans le noyau de chaque cellule de leur corps.

Chaque gène est à l'origine de la production d'ARN et de protéines dont certaines sont des enzymes, lesquelles sont essentielles au bon fonctionnement des cellules et donc au bon fonctionnement de l'organisme.

Dans le cas de la trisomie 21, la présence de gènes en quantité excessive entraîne l'excès de certains enzymes et, par la suite, des anomalies du fonctionnaire intracellulaire, d'où les symptômes que l'on connaît : déficience intellectuelle, caractères physiques particuliers, surhandicaps, etc.

Les formes de trisomie 21

Il existe plusieurs formes de trisomie 21, la plus fréquente étant la trisomie 21 libre, complète et homogène. Elle représente environ 95 % des cas de trisomie 21.

➤ Trisomie 21 libre, complète et homogène

- Libre (s'oppose à translocation) : les trois chromosomes 21 sont séparés les uns des autres ;
- Complète (s'oppose à partielle) : la trisomie concerne la totalité du chromosome 21 ;
- Homogène (s'oppose à mosaïque) : la trisomie 21 a été observée dans toutes les cellules. Le terme d'homogène ne permet cependant pas d'exclure la présence d'une mosaïque dans des cellules de l'organisme qui n'ont pas été examinées.

➤ Trisomie 21 en mosaïque

Il existe des cellules à 47 chromosomes dont 3 chromosomes 21, qui coexistent avec des cellules à 46 chromosomes dont 2 chromosomes 21.

➤ Trisomie 21 par translocation

Le caryotype montre 2 chromosomes 21 libres, le troisième étant accolé à un autre chromosome (transloqué).

Les manifestations de la trisomie 21

Chaque personne porteuse d'une trisomie 21 est d'abord elle-même, unique, avec sa manière spécifique de supporter cet excès de gènes.

L'expression de la maladie entraîne des signes communs à tous les patients, mais avec une grande variabilité d'une personne à l'autre. La conséquence la plus marquante est la déficience intellectuelle, d'intensité variable, touchant les capacités d'abstraction, associée à des signes physiques particuliers. L'importance plus ou moins grande du déficit intellectuel s'explique aussi par les différences habituellement constatées entre plusieurs personnes : les niveaux d'intelligence sont très variés dans toute population. Peuvent s'ajouter aussi des complications : congénitales

présentes à la naissance (malformation cardiaques, digestives,...), ou survenant au cours de la vie (endocriniennes, orthopédiques, visuelles, auditives...).

5) LE SYNDROME DE L'X FRAGILE

L'X Fragile, qui touche un garçon sur 5000 et une fille sur 9000, est la première cause héréditaire de déficit intellectuel (la trisomie 21 étant la 1^e cause génétique de déficit intellectuel).

Cette maladie génétique héréditaire est liée à une mutation du gène FMR1 qui est porté par le chromosome X.

La mutation consiste en la répétition anormale d'une partie du gène, la maladie n'apparaissant que si cette répétition est importante (elle diffère selon les patients).

Les signes physiques sont peu marqués, en dehors d'une hyperlaxité ligamentaire importante. Les soucis médicaux les plus fréquents sont les otites à répétition, les problèmes ophtalmologiques et d'ordre orthopédique.

La déficience intellectuelle est toujours présente chez les garçons, d'intensité variable, associé ou non à des troubles du comportement (hyperactivité, anxiété, comportements répétitifs, parfois auto-agressivité...)

Le retard est présent chez 50 % des filles ayant la mutation complète. Les difficultés chez les filles peuvent se limiter à des problèmes d'apprentissage, des troubles du langage ou de l'attention.

6) LE SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

Ce syndrome est dû à la perte d'une petite partie du chromosome 7 (microdélétion). Plusieurs gènes sont donc absents, dont celui codant pour l'élastine qui compose la paroi des vaisseaux sanguins. Le plus souvent, il s'agit d'un accident génétique non héréditaire. Sa fréquence est de l'ordre de 1/20 000 naissances.

Ce syndrome associe des traits du visage particuliers, des problèmes cardiovasculaires (notamment une sténose aortique supra-valvulaire), un retard mental de gravité variable, une hypercalcémie, un profil cognitif caractéristique (bon niveau de langage et de mémoire auditive ; difficultés visio-spatiales importantes ; personnalité joyeuse et très sociable) et une grande anxiété.

Si certains patients présentent peu de troubles du comportement, tous sont néanmoins touchés à divers degrés par une auto-agressivité et des problèmes de sommeil.

7) LE SYNDROME DE SMITH MAGENIS

Cette maladie chromosomique se caractérise par des symptômes physiques et par des troubles du comportement et du développement. C'est une délétion partielle du chromosome 17 qui en est responsable.

Un exemple de recherche réussi est le traitement des troubles du sommeil chez ces patients. Ce syndrome se traduit notamment par une inversion de l'horloge biologique des personnes qui les maintient en état de veille, la nuit, et de sommeil, le jour. Le traitement mis au point et administré aux patients permet aujourd'hui de rétablir un cycle de sommeil normal.

8) LA DELETION 5 P (MALADIE DU CRI DU CHAT)

Cette maladie est due à la perte d'un segment de taille variable du bras court du chromosome 5. Il peut s'agir soit d'un accident génétique non héréditaire soit de la conséquence d'un remaniement chromosomique présent chez l'un des parents.

Cette maladie a été découverte par le Pr. Lejeune, en 1963, et nommée ainsi car le cri des nouveaux nés atteints a les mêmes caractéristiques acoustiques que celui d'un petit chat, lié à la réduction du diamètre du larynx. Il s'agit d'une maladie rare, touchant un nouveau né sur 50.000 environ.

Cette anomalie chromosomique entraîne, outre le ton aigu de la voix, une microcéphalie, un petit menton, un strabisme divergent, et un déficit intellectuel souvent sévère, un retard ou une absence de langage, et des troubles du comportement chez environ 30 % d'entre eux. Sur le plan médical, les complications les plus fréquentes sont d'ordre digestif, dentaire, et orthopédique (scoliose sévère).

9) LE SYNDROME D'ANGELMAN

Le syndrome d'Angelman est une maladie neurogénétique caractérisée par un déficit intellectuel sévère et des traits particuliers. Les enfants atteints ont une apparence normale à la naissance. Des difficultés alimentaires et une hypotonie peuvent apparaître dans les premiers 6 mois de vie, suivis d'un retard du développement entre 6 mois et 2 ans.

La symptomatologie typique se développe habituellement après l'âge de 1 an : déficit intellectuel sévère, absence de langage, microcéphalie, prognathisme, troubles neurologiques avec démarche ataxie et crises épileptiques.

Les autres signes décrits sont un comportement joyeux, une hyperactivité sans agressivité, une attention réduite, une hyperexcitabilité, des troubles du sommeil (moindre besoin de sommeil).

Les signes évoluent avec l'âge. Une scoliose thoracique est rapportée chez 40 % des patients. Les crises épileptiques persistent à l'âge adulte alors que l'hyperactivité, les troubles de l'attention et problèmes de sommeil s'améliorent.

10) LE SYNDROME DE PRADER WILLI

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui atteint au hasard un nouveau né sur environ 20 000. Ce syndrome est lié à une anomalie sur le chromosome 15.

Les mécanismes complexes de la satiété fonctionnant mal, les patients sont fortement attirés par la nourriture à partir de l'âge de deux ans. Toute leur vie, ils seront confrontés à ce problème.

En l'absence d'un accompagnement éducatif précoce et d'un régime alimentaire strict, la prise de poids peut être très rapide et conduire à une obésité massive.

Cette addiction alimentaire constitue un problème important et nécessite actuellement un accompagnement à vie.

L'expression de la maladie est très variable. Les personnes atteintes de ce syndrome présentent souvent des difficultés d'apprentissage et des troubles de comportement.

Des difficultés de compréhension de situations génèrent chez eux de l'anxiété qui peut se manifester par des discours en boucle, des répétitions, des crises parfois violentes et des difficultés d'adaptation sociale.

La connaissance du syndrome et de ses conséquences sur les enfants et adultes est donc essentielle pour comprendre comment aménager leur environnement et les accompagner au mieux.

11) DES CENTAINES DE MALADIES GENETIQUES DE L'INTELLIGENCE

Le nombre d'anomalies génétiques entraînant une déficience mentale est très important : les scientifiques en ont répertorié à ce jour plusieurs centaines.

Connue ou inexplicée, chaque maladie génétique de l'intelligence est unique. Et chaque personne atteinte est unique dans sa manière de supporter l'excès ou l'insuffisance de gènes.

Annexe 6

Quelques termes scientifiques

ADN (DNA en anglais)

Acide désoxyribonucléique : c'est le principal support de l'information génétique.

ARN (RNA en anglais)

L'acide ribonucléique, ou ARN, est une molécule très proche chimiquement de l'ADN. Les cellules vivantes utilisent en particulier l'ARN comme un support génétique intermédiaire de nos gènes pour fabriquer les protéines dont elles ont besoin. L'ARN peut remplir de nombreuses autres fonctions et en particulier intervenir dans des réactions chimiques de la cellule.

CBS

Trois lettres qui désignent le gène et l'enzyme cystathionine béta-synthase, fortement soupçonnée de jouer un rôle dans la déficience intellectuelle de la trisomie 21.

Chromosome

Les chromosomes contiennent le code de l'ensemble des caractères héréditaires propres à chaque personne. Ils sont constitués d'ADN et de protéines. La plus petite unité d'information génétique est appelée gène. Les 46 chromosomes sont répartis comme suit :

- 44 chromosomes s'organisant en 22 paires communes aux deux sexes, appelées aussi autosomes. Ces paires sont numérotées de 1 à 22 et ont la particularité de ne pas porter les gènes déterminant le sexe.

Ces paires de chromosomes sont classées par taille, de la plus grande à la plus petite. Le chromosome 21 appartient donc à la 21ème paire ;

- 2 chromosomes sexuels qui déterminent le sexe : XX chez la femme et XY chez l'homme.

Gène

Un gène est une séquence de nucléotides dans un acide désoxyribonucléique (ADN, cf ci-dessus) qui définit la synthèse d'un acide ribonucléique (ARN, cf ci-dessus). Cet ARN peut lui-même définir la synthèse d'une protéine. On peut également définir un gène comme une unité d'information génétique.

Génome

Le génome représente l'ensemble du patrimoine génétique de chaque être humain. Il est composé de milliers de gènes (25 000 à 35 000 selon les estimations actuelles) répartis sur les 23 paires de chromosomes présentes dans le noyau de chacune des cellules de notre corps, au nombre de 70 000 milliards environ. Chaque chromosome porte donc plusieurs centaines de gènes. Ces gènes sont les vecteurs de l'information qui permet aux cellules de se multiplier, de se développer harmonieusement, de se différencier les unes des autres et tout simplement de fonctionner.

Génotype

Le génotype est l'ensemble ou une partie des caractéristiques génétiques d'un individu.

Neuromédiateurs : La transmission des messages entre les cellules nerveuses se fait par des neuromédiateurs comme l'acétylcholine, la noradrénaline ou le GABA (acide gamma

aminobutyrique). Dans la trisomie 21, il y a un excès d'activité GABA qu'il faut donc diminuer et une insuffisance de la noradrénaline qu'il faut stimuler.

Neurobiologie

C'est la biologie du système nerveux.

Phénotype

Le phénotype est l'état d'un caractère observable (caractère anatomique, morphologique, moléculaire, physiologique, ou éthologique) chez un organisme vivant. Le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un individu. Le comparer au génotype définit « la corrélation génotype – phénotype ».

Annexe 7

Communiqué de presse du 15 septembre 2014

L'importance de l'évaluation dans la déficience intellectuelle, partage des connaissances et rigueur scientifique

Les déficiences intellectuelles d'origine génétique dont la trisomie 21 et les autres maladies chromosomiques (syndrome de Williams-Beuren, syndrome de Smith-Magenis, syndrome de Rett, syndrome de Prader Willi, la maladie du «Cri-du-Chat»...) nécessitent des outils diagnostics particuliers pour des évaluations adaptées.

Des experts de renommée internationale dans le domaine de l'évaluation se réunissent à Paris pendant deux jours pour présenter leurs travaux de recherche autour de l'évaluation dans le domaine de la déficience intellectuelle avec un seul objectif : améliorer la prise en charge des patients dans leur quotidien et les conduire vers une autonomie adaptée, savoir différencier les pathologies associées à leur déficience intellectuelle pour mieux les prendre en charge, et enfin, comprendre quels seraient les meilleurs critères d'évaluation dans le cadre d'essai cliniques adaptés.

La définition de critères particuliers pour une évaluation personnalisée est aujourd'hui indispensable dans le cadre des déficiences intellectuelles, et notamment :

- pour une meilleure prise en charge de la douleur et la délivrance de soins adaptés,
- pour répondre aux besoins de chacun des patients atteint de déficience intellectuelle, (sommeil, troubles fonctionnels, troubles du comportement),
- pour des soins adaptés et cohérents avec les pathologies co-associées à la déficience intellectuelle comme la maladie d'Alzheimer qui touche de plus en plus les patients vieillissants et beaucoup plus tôt que la population générale,
- pour une recherche internationale coordonnée et efficace.

Pour le **Professeur Marc J. Tassé**¹ président du comité scientifique de ces journées : « **la rencontre entre des experts de différentes disciplines (neurologues, psychiatres, neuropsychologues, thérapeutes, biologistes, cliniciens et généticiens...)** permettra d'améliorer notre compréhension des maladies génétiques de l'intelligence ainsi que leur prise en charge en termes d'évaluation et d'offre de soins ».

Un colloque satellite dédié au grand public et à leur famille se tiendra à la suite des JCIJL 2014, le samedi 20 septembre 2014, et abordera les questions pratiques autour de la petite enfance, l'apprentissage scolaire, la vie professionnelle et le vieillissement des personnes atteintes de déficience intellectuelle.

¹ Directeur de l'Ohio State Nisonger Center (USA) et Professeur de Psychologie et de Psychiatrie

« *Le message de la vie est un peu comparable à une symphonie : tous les instrumentistes (les gènes) exécutent leur partition en suivant exactement le tempo général de l'orchestre.*

*Au cours d'un solo, un exécutant trop rapide (c'est le cas dans la trisomie 21) peut transformer un andante en prestissimo (l'oreille sera trop petite, les doigts seront trop courts) ou au contraire, s'il est trop lent (monosomie), il peut changer un allegretto en largo (l'oreille sera trop sculptée et les doigts trop allongés). Dans les deux cas, un seul trait sera modifié. En revanche, si le musicien accélère ou ralentit au milieu d'un tutti où l'orchestre [génom] est concertant, le résultat sera toujours cacophonie. La détection du musicien discordant est particulièrement difficile quand tout un chromosome est en jeu. Comment dès lors identifier le coupable et le ramener sur le bon chemin ? » Pr. Lejeune, **Conférence « Les tables de la Loi de la Vie », 1985, Rome.***