

Journées Internationales Jérôme Lejeune  
*International Conference Jérôme Lejeune*



Institut Pasteur, Paris - France  
24-25-26 mars 2011

## **DOSSIER DE PRESSE**

# **Traiter les déficiences intellectuelles d'origine génétique, un futur qui se rapproche**

## Sommaire

<b>1/ Communiqué de synthèse :</b>	
<b>Traiter les déficiences intellectuelles d'origine génétique, un futur qui se rapproche</b>	<b>p. 3</b>
<b>2/ Programme des Journées Internationales Jérôme Lejeune 2011</b>	<b>p. 4</b>
<b>3/ Programmes des JIJL-Familles et accompagnants</b>	<b>p. 6</b>
<b>4/ Les orateurs des Journées Internationales Jérôme Lejeune 2011</b>	<b>p. 8</b>
<b>5/ L'objectif de la recherche sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique</b>	<b>p. 10</b>
<b>6/ La trisomie 21 et les autres déficiences intellectuelles d'origine génétique</b>	<b>p. 11</b>
<b>7/ La recherche thérapeutique pour vaincre la trisomie 21</b>	<b>p. 15</b>
<b>8/ La recherche pour vaincre les autres déficiences intellectuelles d'origine génétique</b>	<b>p. 19</b>
<b>9/ La Fondation Jérôme Lejeune, acteur de la recherche au niveau international</b>	<b>p. 20</b>
<b>10/ La Fondation Jérôme Lejeune</b>	<b>p. 23</b>
 <b>Annexes :</b>	
<i>1 - Les outils de la recherche</i>	<i>p. 24</i>
<i>2 - Lexique des termes scientifiques</i>	<i>p. 25</i>

## Communiqué de synthèse

**Traiter les déficiences intellectuelles d'origine génétique,  
un futur qui se rapproche**

Paris, jeudi 24 mars 2011.

Il y a encore 10 ans, il paraissait impensable de parvenir à traiter les déficiences intellectuelles d'origine génétique telles que la trisomie 21, le syndrome de l'X fragile, la maladie du cri du chat, etc.

Au cours des dernières années, et particulièrement des derniers mois, la recherche thérapeutique sur ces maladies génétiques de l'intelligence a considérablement avancé. Mettre au point des traitements, dans les années à venir, ne paraît plus utopique, mais réaliste !

C'est pour présenter ces travaux porteurs d'espoir que les 2<sup>èmes</sup> Journées Internationales Jérôme Lejeune (JIJL) se tiendront à l'Institut Pasteur à Paris du 24 au 26 mars 2011.

Ce congrès 2011 sera l'occasion de rencontres d'exception avec les plus grands chercheurs internationaux (notamment Randi Hagerman, Stylianos Antonarakis, Nathalie Cartier, Mara Dierssen, William Mobley, Roger Reeves ou encore Vincent des Portes et Sébastien Jacquemont), auteurs des dernières avancées vers des traitements ciblés pour les maladies génétiques de l'intelligence.

Ces IJL vont permettre d'évaluer l'état des recherches fondamentales, expérimentales et cliniques menées dans le monde entier. Plusieurs orientations de recherche en cours d'exploration vont être présentées, notamment : les essais cliniques sur des molécules inhibant l'activité excessive de certains gènes, les anomalies du système nerveux central et les voies thérapeutiques associées, les recherches sur les neurotransmetteurs et leurs caractéristiques comparées dans la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer.

Samedi 26 mars, les familles et tous ceux qui accompagnent des malades sont invités à une session prolongeant les IJL à leur intention : une synthèse des avancées de la recherche leur sera proposée, ainsi qu'un point sur les évolutions du suivi médical.

**> IJL 2011, du jeudi 24 au samedi 26 mars, Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux, Paris 15<sup>e</sup>**  
[www.jijl.net](http://www.jijl.net)

**> IJL Familles et accompagnants, samedi 26 mars de 13h30 à 18h à l'Institut Pasteur**  
[www.fondationlejeune.org](http://www.fondationlejeune.org)

## Programme des JIJL 2011 Jeudi 24 mars – Samedi 26 mars

**14h00** Accueil et introduction Générale - Jean-Marie Le Méné - Paris FR and Randi Hagerman - Sacramento US

### AU NIVEAU GÉNÉTIQUE, PERTURBATIONS GÉNOMIQUES DANS LES AFFECTIONS AVEC DÉFICIENCE INTELLECTUELLE ET POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES

**Modérateurs : Marie-Claude Potier - Roger Reeves**

**JEUDI 24 MARS**

**14:40** Un nouvel aspect dans le retard mental : le génome non-codant *Stylios Antonarakis - Genève CH*

**15:10** A la recherche de gènes-cibles pour la thérapeutique de la déficience intellectuelle *Jamel Chelly - Paris FR*

**15:40** POINT PRESSE - Pause café (exposition et posters)

#### COMMUNICATIONS

**16:10** Les changements dans la structure du génome dans la clinique de la déficience intellectuelle *Alexandre Reymond - Lausanne CH*

**16:40** Modélisation des problèmes génomiques : l'apport des souris *Yann Herault - Strasbourg FR*

**17:10** Bases moléculaires des thérapeutiques pharmacologiques pour les fonctions cognitives *Katheleen Gardiner - Aurora US*

**17:40** MicroRNAs comme base moléculaire pour le déficit intellectuel *Alexandra Henrion-Caude - Paris FR*

**18:10** Nouvelles stratégies thérapeutiques avec vecteurs viraux dans les leucodystrophies *Nathalie Cartier - Paris FR*

### AU NIVEAU CELLULAIRE, PLASTICITÉ SYNAPTIQUE ET CÉRÉBRALE ET INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE

**Modérateurs : Katheleen Gardiner - Stylios Antonarakis**

#### PANORAMA

**9:00** Avancées neurobiologiques sur la voie d'un traitement *William Mobley - San Diego US*

**9:30** Identification des cibles concernant la mémoire : Rho et autres *Ger J.A. Ramakers - Amsterdam NL*

#### COMMUNICATIONS

**10:00** Pause café (exposition et posters)

**10:30** POINT PRESSE

**10:30** Les inhibiteurs de DYRK1A chez la Souris et l'Homme *Jean Delabar - Paris FR*

**10:45** Modulateurs sélectifs des sous-unités des récepteurs GABAA *John Atack - Beerse BE*

**11:05** Un agoniste inverse GABA pour traiter les déficits cognitifs de la trisomie 21 *Marie-Claude Potier - Paris FR*

**11:20** Les agonistes Shh pour traiter les déficits cognitifs de la trisomie 21 *Roger Reeves - Baltimore US*

**11:40** Cibles dans la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer *Gilbert Di Paolo - New-York US*

**VENDREDI 25 MARS**

**12:00** Déjeuner

**AU NIVEAU COGNITIF, APPRÉCIATIONS PHÉNOTYPIQUES ET ÉVALUATIONS DES SUCCÈS**

**Modérateurs : Alexandra Henrion-Caude - William Mobley**

**PANORAMA**

**14:00** Mesures quantitative de la dysfonction du système nerveux central *Randi Hagerman - Sacramento US*

**14:15** Outils d'évaluation neuropsychologique pour le diagnostic et l'évaluation de traitements *Lynn Nadel - Tucson US*

**COMMUNICATIONS**

**14:45** Phénotype cognitif et neuroimagerie : revue critique des découvertes récentes *Ira Lott - Santa Ana US*

**15:15** IRM fonctionnelle *Aurore Curie - Lyon FR*

**15:30** *Pause café et visite des posters* *Randi Hagerman - André Megarbane*

**ESSAIS CLINIQUES POUR LES SYNDROMES AVEC DÉFICIENCE INTELLECTUELLE (1)**

**Modérateurs : Randi Hagerman - Jamel Chelly**

**PANORAMA**

**16:15** Cibles communes dans le déficit intellectuel *Mara Dierssen - Barcelona SP*

**COMMUNICATIONS**

**16:45** Les avancées moléculaires sur FMR1 : objectifs thérapeutiques *Paul Hagerman - Sacramento US*

**17:15** Cibles thérapeutiques, évaluations et méthodologie des essais cliniques dans le syndrome de l'X fragile *Vincent des Portes - Lyon FR*

**17:35** Essais cliniques dans le syndrome de l'X fragile *Sébastien Jacquemont - Lausanne CH*

**18:00** *Cocktail*

**ESSAIS CLINIQUES POUR LES SYNDROMES AVEC DÉFICIENCE INTELLECTUELLE (2)**

**Modérateurs : Lynn Nadel - Sébastien Jacquemont**

**9:00** Essais de la Rapamycine *Petrus de Vries - Cambridge UK*

**9:30** Mélatonine pour le traitement des troubles du sommeil *Hélène de Leersnyder - Paris FR*

**9:45** *Pause café (exposition et posters)*

**10:15** Les outils de la neuropsychologie et de l'IRM pour apprécier les capacités cognitives *Stefano Vicari - Rome IT*

**10:45** Le programme Transcriptome pour explorer de nouvelles voies thérapeutiques *André Megarbane - Beyruth LI*

**11:00** Essai clinique d'un antagoniste des récepteurs NMDA, la mémantine, dans la trisomie 21 *Alberto Costa - Denver US*

**11:30** Prix posters Jérôme Lejeune *Randi Hagerman - Sacramento US*

**11:45** **Conclusion** *William Mobley - San Diego US*

**SAMEDI 26 MARS**

## Programme prévisionnel des JIJL Familles et accompagnants Samedi 26 mars 2011

- 13h30 Accueil café – visite des stands
- 13h55 **Mot de Bienvenue** M. Jean-Marie Le Méné  
*Président de la Fondation Jérôme Lejeune*
- 14h00 **La déficience intellectuelle d'origine génétique : actualité de la recherche vers des traitements ciblés** Pr Pierre Kamoun  
*Président du Conseil scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune*  
14h15 Questions de la salle
- 14h25 **La place des personnes déficientes intellectuelles dans la société d'aujourd'hui** Mme Christel Prado  
*Présidente de l'UNAPEI*
- 14h40 **Les troubles du sommeil chez l'enfant présentant une anomalie du développement** Dr Hélène De Leersnyder  
*Pédiatre*  
14h55 Questions *Spécialiste du sommeil de l'enfant*  
*Hôpital Necker et hôpital Robert Debré*
- 15h00 **Les apnées du sommeil et la déficience intellectuelle - Présentation de l'étude clinique Morphée** Dr Elisabeth Orvoën-Frija  
*Pneumologue*  
15h15 Questions *Unité des pathologies du sommeil*  
*Hôpital de la Pitié Salpêtrière*
- 15h20 **Le reflux gastro-œsophagien : y penser, l'évaluer, le traiter** Dr Aimé Ravel  
*Pédiatre compétent en Génétique Médicale*  
15h35 Questions *Institut Jérôme Lejeune*
- 15h40 Pause café – visite des stands
- 16h00 **La prévention de l'obésité chez les personnes déficientes intellectuelles** Dr Clotilde Mircher  
*Généticienne*  
16h15 Questions *Institut Jérôme Lejeune*
- 16h20 **Cancers des personnes déficientes intellectuelles. Adapter la prise en charge** Dr Daniel Satgé  
*Médecin spécialiste en anatomopathologie*  
16h35 Questions *CHU de Saint Etienne*
- 16h40 **L'épilepsie chez le patient présentant un trouble du développement** Dr Nathalie Dorison  
*Neuropédiatre*  
16h55 Questions *Institut Jérôme Lejeune*

- 17h00 **A propos d'un nouvel examen génétique - la CGH Array : les problèmes posés par les dernières techniques d'exploration** Dr Delphine Héron  
17h15 Questions *Hôpital Armand Trousseau et Hôpital de la Pitié Salpêtrière*  
*Dr Boris Keren, Généticien*  
*Unité de génétique chromosomique, Hôpital de la Pitié Salpêtrière*
- 17h20 **Les grands-parents et la fratrie d'une personne déficiente intellectuelle L'importance des premières consultations** Pr Marie-Odile Rethoré  
*Généticienne*  
*Institut Jérôme Lejeune*  
*Membre de l'Académie Nationale de Médecine*
- 17h35 Questions
- 17h40 **Conclusion** Pr Marie-Odile Rethoré  
*Chef de consultation de l'Institut Jérôme Lejeune*  
*Membre de l'Académie de Médecine*
- 17h45 **Fin**

## Les orateurs du programme scientifique des JIJL 2011

**Stylianos Antonarakis**

MD-PhD, Medical Genetics, University of Geneva Medical School, Geneva, Switzerland

**John Atack**

MD-PhD, Senior Research Fellow CNS Research & Early Development Europe, Department of Neuroscience, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Belgium

**Nathalie Cartier**

MD-PhD, Gene Therapy, Adrenoleukodystrophy, Inserm U745, Faculty of Pharmacy, Paris, France

**Jamel Chelly**

MD-PhD, Director of research at the Institut Cochin, Genetics and molecular biology, Paris, France

**Alberto Costa**

MD-PhD, Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Department of Medicine, Anschutz, Medical Campus, Aurora, CO USA

**Jean-Maurice Delabar**

PhD, Director of Research, CNRS, Université René-Descartes, Paris, France

**Helene De Leersnyder**

MD, Pediatrician, Smith-Magenis Syndrom, Robert Debré Hospital, Paris, France

**Vincent Des Portes**

MD-PhD, Neuropediatrician, X-fragile, Mother Children Hospital, 69 Lyon, France

**Petrus De Vries**

MD-PhD, Developmental Psychiatry Section, Cambridge, United-Kingdom

**Mara Dierssen**

MD-PhD, Genomic Regulation Center, Barcelona, Spain

**Gilbert Di Paolo**

MD-PhD, Assistant Professor, Columbia University Medical Center, New-York, USA

**Katheleen Gardiner**

MD-PhD, Department of Pediatrics & IDDRC, University of Colorado, Denver, USA

**Paul Hagerman**

PhD, Professor of Biochemistry and Molecular Medicine, NeuroTherapeutics Research Institute (NTRI), Davis CA, USA

**Randi Hagerman**

MD-PhD, X-fragile, Medical Director, M.I.N.D. Institute, Davis CA, USA

**Alexandra Henrion-Caude**

MD-PhD, Inserm U781, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris-Descartes University, Department of Genetic, Paris, France

**Yann Herault**

Director, Institut Clinique de la Souris, (Strasbourg) et Institut de Transgénose, Orléans, France

**Sébastien Jacquemont**

MD-PhD, Pediatrician, Medical Genetics, Lausanne, Switzerland

**Ira Lott**

MD-PhD, Pediatric Neurology Division, University of California, Orange, USA

**André Megarbane**

MD-PhD, Unité de Génétique Médicale, Université Saint-Joseph, Beirut, Lebanon

**William Mobley**

MD-PhD, Chair of the Department of Neurosciences, UCSD, San Diego, USA

**Lynn Nadel**

MD-PhD, Department of Psychology, University of Arizona, Tucson, USA

**Marie-Claude Potier**

PhD, Research Director, CNRS, Paris, France

**Ger J.A. Ramakers**

MD-PhD, Senior Scientist, Netherland Institute of Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands

**Roger H. Reeves**

MD-PhD, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Physiology & McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Baltimore, USA

**Alexandre Reymond**

MD-PhD, Center for Integrative Genomics, Lausanne University, Lausanne, Switzerland

**Stephano Vicari**

MD-PhD, Servizio di Neurologica e Riabilitazione, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

## **Les objectifs de la recherche thérapeutique sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique**

### **Traiter la déficience intellectuelle des personnes concernées**

La déficience intellectuelle qui touche les personnes atteintes de trisomie 21 constitue leur principal handicap. Il les empêche d'être autonomes et de vivre normalement. Tous les patients avec déficit intellectuel se trouvent confrontés aux mêmes difficultés.

La finalité de la recherche sur les déficiences intellectuelles est donc de parvenir à mettre au point une prévention ou un traitement améliorant, puis normalisant, les fonctions intellectuelles des malades.

### **Améliorer la capacité intellectuelle**

Prenons l'exemple de la trisomie 21 :

Les patients ont un quotient de développement moyen à 50, et à peine plus de 2,5% des patients en ont un supérieur à 70, niveau considéré comme seuil pour avoir un certain degré d'autonomie.

L'objectif de la recherche est de traiter la déficience intellectuelle. Si, dans un premier temps, on arrivait déjà à porter ce quotient de développement moyen de 50 à 70, cela changerait considérablement la donne, même si c'est encore loin de la guérison. Pour la France, par exemple, 1500 malades ont actuellement un quotient supérieur à 70. En améliorant le QI de 20 points, on porterait ce chiffre à 29 000, parmi lesquels 4 000 seraient totalement autonomes.

Une amélioration d'environ 20 points de QI serait donc un progrès significatif. Cependant, l'ambition reste, bien entendu, d'arriver à traiter pleinement la déficience intellectuelle : que les patients aient toute leur intelligence et puisse vivre de manière complètement autonome.

### **Trouver les outils d'évaluation**

Cependant, l'une des difficultés actuelles de la recherche est la mise au point d'outils d'évaluation pertinents pour les personnes déficientes intellectuelles. Des médecins, des psychologues et d'autres spécialistes, notamment à l'Institut Jérôme Lejeune – la consultation médicale spécialisée de la Fondation Jérôme Lejeune –, travaillent à la mise au point de cet outil.

## La trisomie 21 et les autres déficiences intellectuelles d'origine génétique

Trisomie 21, X-fragile, cri du chat, 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.

Ces maladies génétiques atteignent le génome (*cf Annexe 2*) : 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.

Parfois, une anomalie perturbe le message génétique nécessaire au développement et à la vie de chacun d'entre nous. 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...

### Un excès de gènes...

Le caryotype de la personne atteinte peut révéler un chromosome en trop. C'est le cas de la trisomie 21.

### ...ou un manque de gènes

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, de Prader-Willi...

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.

### La trisomie 21

La trisomie 21 est la première cause 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. La proportion des deux catégories de cellules dépend de la date de l'accident dans l'organisme. Elle varie considérablement d'un sujet à l'autre et, chez le même individu, d'un organe ou d'un tissu à l'autre.

### 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...).

### **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<sup>e</sup> 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.

### **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.

### **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. 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. 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.

### **La 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. Les jeunes enfants ont souvent un comportement hyperactif, qui se stabilise avec l'âge.

Sur le plan médical, les complications les plus fréquentes sont d'ordre digestif, dentaire, et orthopédique (scoliose sévère).

## La recherche thérapeutique pour vaincre la trisomie 21

*La recherche d'un traitement de la déficience intellectuelle pour la trisomie 21 évolue rapidement. Les études actuelles s'orientent dans deux directions majeures :*

*1/ Actions sur le génotype de la trisomie 21, en modulant des gènes du chromosome 21 surexprimés, directement ou par modulation des protéines synthétisées par ces gènes.*

*2/ Actions sur les phénotypes de la trisomie 21, en particulier sur les dysfonctionnements observés au niveau des neurotransmetteurs cérébraux.*

### 1<sup>ère</sup> voie de recherche : AGIR SUR LE GENOTYPE

Plusieurs gènes du chromosome 21 sont candidats pour la déficience intellectuelle, appartenant ou non à la zone critique de ce chromosome (zone dénommée DSCR pour Down Syndrome Critical Region). Ces gènes candidats sont RCAN (DSCR1), GIRK5, SYNJ1, etc. Parmi ceux-ci, deux gènes codant pour des enzymes font l'objet de programmes de recherche destinés à trouver des inhibiteurs : DYRK1A et CBS.

Dans les deux cas, le principe est le suivant : ces gènes étant portés par le chromosome 21, ils sont présents en 3 exemplaires au lieu de 2 dans le caryotype des patients porteurs de la trisomie 21. Ces gènes codent respectivement pour l'enzyme DYRK1A et pour l'enzyme dénommée cystathionine bêta-synthase (CBS) : autrement dit, ils sont à l'origine de la synthèse (production) de ces enzymes. Ceux-ci régulent des réactions biochimiques très importantes dans la cellule. Dans le contexte de la trisomie 21, ces gènes étant présents en quantité excessive, ils induisent un excès de synthèse de ces enzymes qui lui-même provoque d'importantes perturbations dans les réactions biochimiques de la cellule, y compris au niveau du cerveau.

Inhiber l'activité excessive de DYRK1A et de la CBS devrait donc améliorer le fonctionnement cellulaire et, en conséquence, atténuer la déficience intellectuelle des personnes atteintes de trisomie 21.

#### > DYRK1A

Plusieurs voies d'inhibition de l'enzyme DYRK1A sont à l'étude :

- L'inhibition directe du gène est envisageable par le biais de miRNA (micro ARN). Ce travail de recherche fondamentale est actuellement conduit par le Pr Mara Dierssen au Centre génomique de Barcelone (ce travail est conduit avec le soutien de la Fondation Jérôme Lejeune).

- La création de molécules inhibitrices de l'enzyme à partir de nouvelles entités chimiques. C'est le travail actuellement en cours sous la direction de Laurent Meijer à Roscoff (ce travail est conduit avec le soutien de la Fondation Jérôme Lejeune).

- L'utilisation d'un inhibiteur naturel de l'enzyme DYRK1A, l'EGCG (gallate d'épigallocatechine). Suite à des essais concluants chez la souris (menés à Paris VII par Pr Jean Delabar), le Pr Mara Dierssen a lancé au printemps 2010 la phase pilote d'un essai clinique sur des patients trisomiques 21 (ces deux projets ont été initiés et sont poursuivis avec le soutien de la Fondation Jérôme Lejeune).

#### > CBS

Dès 2001, la Fondation Jérôme Lejeune proposait le développement d'un médicament freinant l'effet d'un gène du chromosome 21 potentiellement responsable du déficit cognitif, celui de la CBS.

En 2004, la Fondation Jérôme Lejeune démarrait le programme CiBleS21 pour mettre au point un tel produit en utilisant les techniques habituellement utilisées par l'industrie pharmaceutique qui, elle, dispose de moyens considérables. Si ce projet entraîne un travail acharné, il se heurte à des difficultés techniques importantes de chimie médicinale. Toutefois, il pourrait bénéficier de nouvelles techniques scientifiques apparues récemment, qui ont conduit au lancement de l'étude des interactions protéines-protéines : ce travail permettra d'étudier non seulement l'implication du gène CBS dans la trisomie 21, mais aussi celle d'une dizaine d'autres gènes vraisemblablement impliqués dans la déficience cognitive.

#### > APP

Le gène APP est connu pour être responsable, en cas de duplication, d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Il est sans doute responsable, par sa triplication, de l'Alzheimer précoce des patients trisomiques 21. Son degré d'implication dans la déficience intellectuelle est encore à définir.

QR Pharma, startup de Pennsylvanie spécialisée dans la maladie d'Alzheimer, développe un produit, le Posiphen<sup>®</sup> ou tartrate de (+)phenserine, qui inhibe l'expression d'APP et est en cours d'évaluation dans la trisomie 21.

#### > RCAN (DSCR1), GIRK5, SYNJ1, et autres mécanismes

Le degré de connaissance concernant d'autres gènes présumés candidats pour la déficience intellectuelle ne permet pas encore de connaître leur degré d'implication dans le déficit cognitif et d'envisager des voies d'action pour les réguler.

Des gènes codant pour des miRNA (cf Annexe 2), 5 sur le chromosome 21, peuvent aussi être impliqués. Cette voie de recherche des miRNA en est à ses balbutiements mais peut se révéler importante, les 5 miRNA du chromosome 21 pouvant sans doute modifier le fonctionnement de plusieurs centaines de protéines.

L'amélioration de la biodisponibilité des miRNA est un préalable qui est travaillé par des centaines d'équipes dans le monde. La thérapie génique peut aussi apporter une contribution à cette voie des miRNA.

## 2<sup>ème</sup> voie de recherche : AGIR SUR LE PHENOTYPE

Une autre voie de recherche consiste à observer le phénotype des patients, en l'occurrence les anomalies du fonctionnement du système nerveux central provoquées par la trisomie 21 et cela, sans s'attarder nécessairement à identifier le ou les gènes responsables du dysfonctionnement.

La transmission nerveuse dans le cerveau présente en effet des troubles identifiables, dont certains devraient être accessibles à des traitements.

En outre, les techniques d'études du cerveau sont en constante amélioration, qu'elles passent par la clinique avec les échelles neuropsychologiques, par l'imagerie avec l'IRM fonctionnelle ou en intégrant plusieurs méthodes. Elles permettent de mieux comprendre les troubles et d'orienter la recherche dans de nouvelles directions.

### > La noradrénaline (« norepinephrine » en anglais)

En 2009, une étude très concluante a été menée chez la souris, par l'équipe du Pr William Mobley, professeur de neurologie à l'Université de Californie à San Diego (Etats-Unis). Ces chercheurs ont réussi à améliorer les capacités cognitives des souris grâce à la stimulation de la production de noradrénaline, un neurotransmetteur qui permet aux cellules nerveuses de communiquer. La mémoire, en particulier, serait très nettement améliorée, et l'on sait l'importance de la mémoire pour apprendre et progresser.

### > GABA

Plusieurs équipes de San Diego et Stanford (États-Unis) ont démontré l'existence de troubles de la transmission nerveuse dans le cerveau de souris modèles (cf Annexe 2) de trisomie 21, les Ts65Dn. Ces équipes ont montré que l'inhibition des récepteurs dénommés GABA entraîne une quasi-disparition de ces troubles, en particulier ceux de la mémoire. Cependant, la famille des molécules utilisées chez la souris pour parvenir à cette inhibition est difficile à manipuler.

Avec différentes équipes universitaires et l'industrie pharmaceutique, la Fondation Lejeune cherche d'autres inhibiteurs des récepteurs GABA, ayant la même efficacité mais plus facile à manipuler, afin de développer un médicament. Des études cliniques sont en cours de préparation sur cette piste qui paraît extrêmement prometteuse.

### > Autres neurotransmetteurs impliqués

D'autres études portant sur la neurotransmission sont en cours de démarrage concernant des cibles communes à la trisomie 21 et à la maladie d'Alzheimer.

Comme les récepteurs GABA<sub>A</sub>, les récepteurs GABA<sub>B</sub> fonctionnent de manière excessive dans la trisomie 21, sans doute en rapport avec la surexpression du gène GIRK2. Cet excès d'activité pourrait être en relation avec les spasmes infantiles souvent observés chez les patients.

L'inhibition de GABA<sub>B</sub> est donc à l'étude en particulier par William Mobley et Zygmunt Galdzicki.

Un déficit fonctionnel en acétylcholine est soupçonné depuis plus de 30 ans dans la trisomie 21, expliquant leur hypersensibilité à l'atropine. Les premiers produits utilisés dans la maladie d'Alzheimer ayant justement des propriétés cholinergiques (inhibiteurs de l'acétylcholine estérase), ils font logiquement l'objet d'essais cliniques dans la trisomie 21 :

donépézil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®), tacrine (Cognex®), galantamine (Reminyl®)... Les résultats obtenus à ce jour ne sont malheureusement pas probants. L'équipe qui a la meilleure maîtrise de ce sujet est celle de Priya Kishnani (USA) qui a beaucoup travaillé sur le donépézil.

Les récepteurs NMDA (récepteur au glutamate) ont probablement aussi un rôle dans l'Alzheimer et la trisomie 21. Dans cette dernière, leur dysfonctionnement serait lié à la surexpression du gène DSCR1 qui code pour une protéine inhibant la calcineurine, modulateur des récepteurs NMDA. La memantine (Ebixa®), antagoniste NMDA, est en cours d'évaluation dans la trisomie 21, plus pour les problèmes de vieillissement que pour la déficience intellectuelle, cible de la recherche de la FJL.

L'implication des récepteurs à la sérotonine est connue depuis les années 70 avec les travaux de Mary Coleman mais aucune activité des sérotoninergiques sur les capacités intellectuelles n'a pas pu être mise en évidence.

L'intérêt de la noradrénaline (norepinephrine) a été récemment mis en évidence par William Mobley ainsi que celui du xamoterol, un agoniste des récepteurs beta-1 adrenergiques, ou celui du droxidopa, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline.

Le dysfonctionnement de plusieurs neurotransmetteurs est ainsi impliqué dans la trisomie 21, d'autres pouvant être identifiés dans les mois et les années qui viennent. Reste à identifier ceux qui sont le plus significatifs pour le déficit intellectuel, ainsi que les gènes sources des anomalies observées sur les neurotransmetteurs. Une complémentarité de ces différentes voies de recherche sera sans doute nécessaire.

### **Il convient donc d'utiliser la complémentarité des actions sur le génotype et le phénotype.**

Une option intéressante serait bien entendu d'arriver à utiliser les deux voies, complémentaires l'une de l'autre : une relation CBS-GABA, par exemple, a été établie. Elle pourrait rendre l'inhibition de la CBS encore plus intéressante car son inhibition, en remontant le niveau d'homocystéine qui est un inhibiteur GABA naturel, aurait en plus une activité d'inhibition GABA et jouerait ainsi sur plusieurs mécanismes.

## La recherche

### pour vaincre les autres déficiences intellectuelles d'origine génétique

Plusieurs programmes de recherche sont soutenus par la Fondation Jérôme Lejeune qui peuvent être utiles à la compréhension et à la recherche de traitement de la déficience intellectuelle.

Les recherches sur le syndrome de Williams-Beuren, par exemple, permettent d'améliorer la connaissance de cette maladie et la compréhension de la physiopathologie des troubles qu'elle cause. La Fondation finance un programme sur l'évaluation des patients et la comparaison des différences de troubles entre le syndrome de Williams-Beuren et la trisomie 21.

Autre exemple, pour le syndrome de Smith-Magenis, la Fondation a soutenu des recherches sur l'épidémiologie des troubles du sommeil causés par cette maladie. Un programme a notamment été mené par l'un des découvreurs de la maladie, le Pr Ann Smith.

La maladie du cri du chat, le syndrome de Prader-Willi et celui de Rett sont des maladies rares pour lesquelles les recherches sont donc plus difficiles à entreprendre. Cependant, certains projets ont un intérêt plus large que l'étude d'une maladie rare : par exemple, la délivrance par des nanoparticules de médicaments susceptibles de passer la barrière séparant le sang du cerveau, a des implications potentielles dans de nombreuses maladies génétiques. Il en est de même d'une étude sur l'utilisation possible de produits chimiques non toxiques pour stabiliser des protéines mutées, empêchant ainsi leur rapide destruction et donc permettant de rétablir une activité biologique presque normale.

#### **L'exemple particulier du syndrome de l'X Fragile**

Un médicament fait actuellement l'objet d'un essai clinique en phase 3 mené dans 22 centres dans le monde (Australie, Etats-Unis et de nombreux pays européens dont la France).

Cette molécule agit par le blocage de l'expression du gène FMR1, porté par le chromosome X, qui est à l'origine de cette pathologie. Cette anomalie empêche la production du produit de ce gène, la protéine FMRP. Cette dernière étant inactive, elle ne peut pas réguler les récepteurs mGluR5, qui utilisent le glutamate, l'un des principaux neuromédiateurs dans le cerveau. Cette molécule en cours de test chez l'homme – AFQ056 –, est un antagoniste spécifique des récepteurs au glutamate de type mGluR5 qui permet d'atténuer l'hyperexcitabilité de la voie du glutamate bien démontrée dans le modèle souris de cette maladie.

Lors des premières phases de l'essai clinique, l'effet de cette molécule sur l'ensemble des troubles comportementaux est apparu très clairement : l'irritabilité et les comportements répétitifs sont diminués, les patients sont apaisés, plus attentifs, plus réceptifs. En revanche, il faudra attendre les résultats de la 3<sup>e</sup> phase, soit un essai sur une plus longue durée et davantage de patients (plus de 160), pour savoir s'il a un effet direct sur la déficience intellectuelle ou si celle-ci est réduite simplement du fait de la réduction des troubles comportementaux. De manière inattendue, les patients les plus améliorés étaient ceux chez qui le gène en cause (FMR1) était totalement inactivé ! C'est un argument fort pour espérer que ce médicament cible un mécanisme essentiel et constitutif du syndrome de l'X fragile.

## **La Fondation Jérôme Lejeune, acteur de la recherche au niveau international sur les maladies génétiques de l'intelligence**

La stratégie de recherche de la Fondation Jérôme Lejeune est constituée de 4 axes principaux : le développement de ses propres programmes de recherche, le soutien financier d'équipes de chercheurs, la mise à disposition de la communauté scientifique internationale de ses outils et de ses compétences, la participation active à l'animation et à la coordination des membres de la communauté scientifique internationale pour tout ce qui concerne la recherche sur la trisomie 21.

La Fondation Jérôme Lejeune est le 1er financeur en France de la recherche sur les déficits intellectuels d'origine génétiques. Chaque année, ses investissements sont de l'ordre de 2,5 à 3 millions d'euros.

Le travail de la Fondation Jérôme Lejeune dans le domaine de la recherche thérapeutique s'appuie sur son Conseil scientifique.

Présidé par le Pr Pierre Kamoun, le Conseil scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune compte une vingtaine de membres, issus de spécialités médicales et scientifiques diverses.

**La Fondation Jérôme Lejeune développe ses propres programmes de recherche.** En 2004, elle a lancé le programme CiBleS21. Ce programme est conduit en collaboration avec des universitaires ou des entreprises spécialisées, travaillant en France, en Allemagne, en Espagne, aux Etats-Unis et en Inde.

En 2010, la Fondation a lancé un programme sur des interactions protéines-protéines (InterPP) étudiant des gènes du chromosome 21 candidats pour la déficience intellectuelle, en collaboration avec un laboratoire spécialisé français et une équipe universitaire pour identifier de nouvelles pistes de recherche encore inexplorées.

**D'autre part, elle est sollicitée chaque année par des dizaines d'équipes de chercheurs qui cherchent un soutien scientifique et un financement pour leurs travaux.** Près d'une cinquantaine d'équipes, françaises et étrangères, sont soutenues par la Fondation sur la trisomie 21, sur différents retards mentaux liés au chromosome X et sur différentes maladies, chromosomiques ou génétiques. Sept pays participent à ces recherches : France, États-Unis, Italie, Espagne, Australie, Belgique et Grande-Bretagne.

Ces projets peuvent être du domaine de la recherche fondamentale, de la recherche expérimentale ou encore de la recherche clinique, mais tous sont orientés vers la mise au point d'un traitement de la déficience intellectuelle.

La Fondation met ses outils et ses compétences au service de la communauté scientifique internationale. 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).

La Fondation organise régulièrement des Journées Jérôme Lejeune plus particulièrement orientées vers les chercheurs (Journées Internationales) ou les praticiens et rééducateurs (Journées Cliniques).

Elle a remis en 2010, et remettra au cours des deux prochaines années des prix scientifiques : le « Prix Sisley-Jérôme Lejeune » et deux « Prix « jeune chercheur – Jérôme Lejeune ». Ces prix sont destinés à promouvoir la recherche thérapeutique sur les maladies génétiques de l'intelligence et à encourager les scientifiques à travailler à la recherche de traitements pour ces pathologies.

Les programmes phares mis en œuvre par la Fondation Jérôme Lejeune :

#### **PROGRAMME DE RECHERCHE CIBLES 21**

**Le programme de recherche CiBleS21, initié par la Fondation Jérôme Lejeune en 2004, a pour objectif de traiter la déficience intellectuelle des personnes atteintes de trisomie 21.**

##### **Pourquoi cibler le gène CBS ?**

Le chromosome 21 compte trois cents gènes, parmi lesquels le gène CBS. Comme tous les gènes du chromosome 21, le gène CBS est présent en surnombre dans le cas des personnes atteintes de trisomie 21 puisqu'elles ont trois chromosomes 21 au lieu de deux. Il résulte de ce surnombre une surexpression de l'enzyme CBS, le gène CBS étant à l'origine de cette enzyme. Cela provoque d'importantes perturbations dans les réactions biochimiques de la cellule, en particulier au niveau du cerveau. C'est pourquoi, depuis des années, les scientifiques considèrent que le gène CBS est vraisemblablement l'un des principaux « responsables » de la déficience intellectuelle des personnes atteintes de trisomie 21. La Fondation Jérôme Lejeune a donc lancé le programme CiBleS21 dont l'objectif est la mise au point d'un traitement qui, inhibant l'activité excessive de l'enzyme CBS, améliorerait le fonctionnement intracellulaire et, en conséquence, ferait progresser les capacités cognitives des personnes atteintes de trisomie 21.

##### **Recherches effectuées**

En pharmacologie, l'inhibition d'une enzyme est un mode d'action relativement classique. Mais dans le cas de la CBS, cela s'est révélé particulièrement difficile : on trouve en moyenne 1 molécule ayant l'effet inhibiteur recherché sur 5 000. Pour la CBS, sur les 200 000 molécules testées entre 2004 et 2009, seules deux étaient actives. Malheureusement, la 1<sup>ère</sup> était très active mais toxique, et l'autre peu active et trop volumineuse pour passer la barrière hémato-encéphalique (système qui « filtre » tout ce qui passe du réseau sanguin vers le cerveau, dans un but de protection). Cette molécule toxique, cependant, pouvait permettre des travaux très intéressants pour la suite : ils consistent à identifier le site actif de l'enzyme CBS, c'est-à-dire le site sur lequel la molécule active vient s'accrocher, cet « accolement » ayant pour conséquence d'inhiber la CBS. Localiser et connaître le site actif de la CBS est une information importante puisqu'on peut alors cibler les recherches de molécules candidates sur toutes celles dont la forme est "encastrable" dans celle du site actif de la CBS. Pour mener à bien cette étape de recherche, la Fondation Jérôme Lejeune a fait faire une co-

cristallographie de l'enzyme avec la molécule active (cf Annexe 2). Mais il n'a pas été possible de localiser le site sur lequel s'est logée la molécule inhibant la CBS. Parallèlement, la Fondation a poursuivi le screening de molécules : cette opération consiste à tester l'activité inhibitrice sur la CBS de chimiothèques entières, c'est-à-dire de dizaine de milliers de molécules.

#### **Où en est-on aujourd'hui ?**

Au cours de l'un des screenings menés en 2010, une troisième molécule s'est révélée active pour inhiber la CBS. L'étude précise de cette molécule a aussitôt démarré. Outre son activité, celle-ci serait non toxique et suffisamment petite pour passer la barrière hémato-encéphalique (3 conditions indispensables pour faire d'une molécule un médicament). Le travail consiste maintenant à étudier cette molécule et notamment la famille à laquelle elle appartient pour, ensuite, tester l'activité d'autres molécules de cette famille en espérant en trouver une autre encore plus active. Il s'agit aussi, plus directement, de mieux connaître cette molécule pour comprendre comment elle agit.

L'équipe de chercheurs a découvert avec intérêt que cette molécule possède plusieurs isomères, c'est-à-dire des molécules de même formule chimique mais non superposables. Cette particularité est essentielle puisqu'elle pourrait permettre d'identifier une molécule encore plus active que celle déjà identifiée. Plusieurs étapes de travail seront ensuite conduites en parallèle, notamment de la co-cristallographie et des tests d'activité et de toxicité sur des souris.

#### **PROGRAMME DE RECHERCHE INTERACTIONS PROTEINES-PROTEINES**

Une nouvelle étude, lancée par la Fondation Jérôme Lejeune en octobre 2010, vise à explorer le fonctionnement intracellulaire en étudiant les interactions des protéines les unes avec les autres ou « interactions protéines-protéines », InterPP.

Cette étude utilise des méthodes récemment mises au point pour explorer le fonctionnement intracellulaire en étudiant les interactions des protéines les unes avec les autres ou « interactions protéines-protéines ». Afin de connaître ce fonctionnement, et par suite d'identifier les dysfonctionnements spécifiques de la trisomie 21, la Fondation Jérôme Lejeune, appuyée par son Conseil Scientifique, a décidé d'étudier non seulement l'enzyme codée par le gène CBS mais aussi d'autres protéines candidates pour la déficience intellectuelle, en particulier DYRK1A, KCNJ6 (ou GIRK2), RCAN1, SYNJ1, ITSN, GLUR5, RUNX1, APP, GRIK1, FTCD, S100B, TTC3, SIM2.

Dans cette entreprise, la Fondation collabore avec une société spécialisée, en mesure de tester des dizaines de millions d'interactions et d'utiliser des banques de données protéiques de très grande complexité. Ainsi, il sera possible d'identifier, de manière fiable, des partenaires d'interaction des protéines candidates et d'établir leur domaine d'interactions. On cherchera, ensuite, à moduler ces interactions pour restaurer le bon fonctionnement intracellulaire.

La Fondation espère ainsi ouvrir à la communauté scientifique des chercheurs de nouvelles pistes intéressantes pour la recherche thérapeutique sur le déficit intellectuel de la trisomie 21.

## La Fondation Jérôme Lejeune

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 depuis 1996, agit pour les personnes atteintes de maladie génétique de l'intelligence (trisomie 21, Williams-Beuren, X-fragile, maladie du cri du chat, autres trisomies, monosomies, retards mentaux inexpliqués...).

Au service des malades et de leur famille, la Fondation Jérôme Lejeune poursuit trois objectifs : chercher, soigner, défendre.

### - Chercher

1er financeur en France de la recherche sur les maladies génétiques de l'intelligence, la Fondation Jérôme Lejeune développe et coordonne les travaux de chercheurs et finance des programmes en France comme à l'étranger (financement représentant un budget global d'environ 3 millions d'euros selon les années).

Avec la collaboration volontaire de patients, une banque de données biologiques – le laboratoire BioJeL – a été mise en place : il permet à des chercheurs du monde entier de se procurer les matériaux génétiques nécessaires à l'avancée de leurs recherches.

### - Soigner

L'Institut Jérôme Lejeune est l'organisme de la Fondation dédié au soin des malades. Ce centre de consultations médicales spécialisées prévient et traite en particulier les sur-handicaps affectant fréquemment les trisomiques 21. Au-delà du suivi médical proprement dit, d'autres spécialistes (psychologue, pédagogue, assistante sociale, etc.) accompagnent les malades pour faciliter leur insertion, notamment en milieu scolaire.

### - Défendre

La Fondation Jérôme Lejeune défend la vie des personnes handicapées dès la conception.

Elle est donc vigilante aux questions de bioéthique : dans un contexte où l'accélération des progrès scientifiques pose à la société des interrogations fondamentales, la Fondation apporte son expérience d'accompagnement des malades et participe au débat scientifique et éthique.

Elle agit également auprès des responsables politiques, des médias et du grand public pour promouvoir la recherche thérapeutique, seul moyen de parvenir à traiter la déficience intellectuelle des malades et de les conduire à l'autonomie.

## Annexe 1

### *Les outils de la recherche*

Bien des outils et moyens sont indispensables à la recherche, certains nécessitant eux-mêmes des années de recherche.

#### **Les modèles souris**

Avant tout essai clinique chez l'homme, une molécule considérée comme intéressante doit habituellement faire l'objet d'essais chez la souris. Dans le cas de la trisomie 21, il est donc très utile d'avoir des souris le plus proche possible de la trisomie 21, sachant que, évidemment, leur caryotype, leurs chromosomes et leurs gènes différeront toujours de ceux de l'Homme.

L'objectif est donc de construire des souris trisomiques pour les segments de chromosomes portant les gènes du chromosome 21 humain. Les gènes du chromosome 21 humain sont situés sur les chromosomes 16, 17 et 10 de la souris. Les Ts65Dn sont trisomiques pour une grande partie du chromosome 16, mais cela reste incomplet. Les chercheurs disposent depuis quelques mois de souris trisomiques à la fois sur les chromosomes 16, 17 et 10 (programme soutenu par la Fondation Jérôme Lejeune). Cela constitue un magnifique outil de travail pour eux.

Pour des recherches plus spécifiques, il est également nécessaire d'avoir d'autres modèles souris. Par exemple, dans le cadre de la recherche d'un inhibiteur de la CBS, il faudrait avoir une souris modèle surexprimant uniquement la CBS.

Ces modèles aident beaucoup la recherche, mais il ne faut cependant pas oublier qu'une souris et un homme sont très différents, en particulier au niveau de leur cerveau.

#### **Outils d'évaluation neuropsychologique**

Avant même de chercher à traiter la déficience intellectuelle, il est nécessaire de la quantifier pour évaluer l'action d'éventuels traitements. Ce point est assez difficile dans le cas de l'intelligence, la définition même de l'intelligence n'étant pas univoque.

Et il faut, bien-sûr, des tests adaptés à la population particulière des patients déficients et non des tests conçus pour la population générale.

L'apport de la neuropsychologie est indispensable à ce niveau. De plus les progrès des explorations paracliniques comme l'imagerie doivent être intégrés à l'évaluation pour permettre non seulement une mesure du déficit mais encore essayer d'indiquer des structures cérébrales en cause.

## Annexe 2

### *Lexique des termes scientifiques*

**ADN** (DNA en anglais)

Acide désoxyribonucléique : constituant essentiel des chromosomes.

**ARN** (RNA en anglais)

L'acide ribonucléique, ou ARN, est une molécule biologique trouvée dans tous les organismes vivants. C'est une molécule très proche chimiquement de l'ADN et il est d'ailleurs en général synthétisé dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie. 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. Dans la cellule, l'ARN est produit par transcription à partir de l'ADN situé dans le noyau. L'ARN est donc une copie d'une région de l'un des brins de l'ADN.

**CBS**

Trois lettres qui désignent 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. 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.

**Co-cristallographie**

Procédé qui consiste à cristalliser deux molécules accolées.

**Cristallisation**

Opération qui consiste à obtenir des cristaux en déshydratant une ou des molécule(s), comme on cristallise le sel en évaporant l'eau de mer. Cette opération vise à essayer de mieux connaître la structure d'une molécule.

**Down syndrome**

Terme anglais pour la trisomie 21

**EGCG**

Epigallocatechine gallate (en français : gallate d'épigallocatechine). Elle est extraite du thé vert.

**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 de l'information génétique d'un individu.

**Hits**

Molécules susceptibles d'avoir une activité pharmacologique.

**microRNA**

Petit, qui vient se coller sur le RNA (*cf le terme « ARN » ci-dessous*) et module la synthèse de l'ADN.

**Modèles souris**

Il existe des modèles souris de la trisomie 21, en particulier les souris Ts65Dn. Les gènes du chromosome 21 humain sont situés sur les chromosomes 16, 17 et 10 de la souris. L'objectif est donc de construire des souris trisomiques pour les segments de chromosomes portant les gènes du chromosome 21 humain. Les Ts65Dn sont ainsi trisomiques pour une grande partie du chromosome 16. D'ici quelques mois, les chercheurs devraient avoir à leur disposition des souris trisomiques à la fois sur les chromosomes 16, 17 et 10. Ces modèles aident beaucoup la recherche mais il ne faut cependant pas oublier qu'une souris et un homme sont très différents, en particulier au niveau de leur cerveau...

**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.

**Norepinephrine**

Terme anglais pour la noradrénaline.

**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 concept de phénotype est défini par opposition au génotype.