



RESPIRE 21

Lancement du programme
de recherche clinique
RESPIRE 21

Dossier de presse - Lundi 2 octobre 2017

Olivier RUISSEAU

01 44 49 73 46 / 06 47 95 66 60

presse@institutlejeune.org

Dossier de presse réalisé avec la participation de :

Grégoire François-Dainville, Directeur de l'Institut Jérôme Lejeune

Professeur Brigitte Fauroux, Directrice de l'Unité de ventilation non-invasive et du sommeil de l'enfant de l'Hôpital Necker-Enfants Malades – Responsable scientifique du programme RESPIRE 21

Docteur Isabelle Marey de l'Institut Jérôme Lejeune – Investigateur Coordinateur du programme RESPIRE 21

Maman de Marie, porteuse de trisomie 21, qui a bénéficié d'un traitement des apnées du sommeil

SOMMAIRE

PREAMBULE : « Et toi, qu'est-ce que tu fais pour me guérir ? » _____ 4

LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE RESPIRE 21 _____ 5

- L'objectif : démontrer que le dépistage et le traitement systématiques et précoces du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil chez les jeunes enfants porteurs de trisomie 21 sont associés à un meilleur développement neurocognitif et comportemental
- RESPIRE 21 s'appuiera sur l'exploration du sommeil de 80 enfants porteurs de trisomie 21
- Témoignage de la maman de Marie, porteuse de trisomie 21, qui a bénéficié d'un traitement des apnées du sommeil
- RESPIRE 21 associe deux acteurs majeurs de la prise en charge de la trisomie 21 et des troubles respiratoires du sommeil de l'enfant

L'INSTITUT JEROME LEJEUNE, CENTRE DE SOIN ET DE RECHERCHE _____ 10

- Une recherche qui profite à tous
- L'Institut Jérôme Lejeune conduit actuellement d'autres programmes importants, dont l'étude ACTHYF et HORIZON 21
- Le Centre de Ressources Biologiques BioJeL, spécialisé dans les déficiences intellectuelles d'origine génétique
- Une prise en charge des patients multidisciplinaire et personnalisée, proposée tout au long de leur vie

L'UNITE DE VENTILATION NON-INVASIVE ET DU SOMMEIL DE L'ENFANT DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES _____ 14

CORRIGER LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE : L'UN DES DEFIS DE LA RECHERCHE JEROME LEJEUNE _____ 15

- La Fondation Jérôme Lejeune, pionnière dans la recherche sur la trisomie 21
- Le Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune sélectionne les projets de recherche en lien avec les objectifs de la Fondation
- Prix internationaux et bourse postdoctorale : un moyen d'encourager la recherche thérapeutique pour les déficiences intellectuelles d'origine génétique

ANNEXES _____ 17

- Déroulé du lancement RESPIRE 21 - lundi 2 octobre 2017
- Eléments à destination des parents pour l'inclusion des enfants au programme RESPIRE 21

PREAMBULE



Par Grégoire François-Dainville,
Directeur de l'Institut Jérôme Lejeune

« Et toi, qu'est-ce que tu fais pour me guérir ? »

Cette interpellation, chacun des professionnels de l'Institut la reçoit régulièrement de la part de ses patients.

Le service rendu par notre consultation médicale est évidemment indispensable. A l'Institut, le suivi est global et pluridisciplinaire afin de prendre en compte l'ensemble des dimensions de la personne.

Mais si nous en restions là, nous manquerions à notre devoir ! La recherche fait partie de l'ADN de l'Institut. Toujours reliée au soin, elle se nourrit de notre expertise clinique. Elle prend sa source dans la consultation, elle puise ses idées et son énergie au contact des personnes atteintes de déficiences intellectuelles et de leurs familles. Elle a aussi pour vocation d'améliorer la vie des personnes en situation de handicap.

A cet égard, le programme RESPIRE 21 en est une parfaite illustration : l'hypothèse de l'étude est née d'un constat clinique et son objectif est d'améliorer le développement neurocognitif et comportemental des enfants porteurs de trisomie 21.

Les apnées du sommeil font en effet partie des facteurs qui, s'ils ne sont pas traités, peuvent aggraver la déficience intellectuelle. Limiter ces « sur-handicaps » est aujourd'hui l'une des trois principales directions de recherche que la communauté scientifique internationale explore pour corriger la déficience intellectuelle dans la trisomie 21. Une autre direction est de rétablir l'équilibre biochimique du cerveau, perturbé par la présence d'un chromosome surnuméraire. Enfin, la troisième direction est d'agir sur les causes de la déficience elle-même, en « rendant inactif » le(s) gène(s) ou le chromosome 21 en surnombre, ou en « neutralisant » les effets induits par leur présence.

La recherche sur la trisomie 21 progresse, et permet en parallèle de faire avancer la recherche sur les pathologies qui y sont souvent associées, telles que les apnées du sommeil. Le programme de recherche clinique RESPIRE 21 a ainsi pour vocation de bénéficier à tous !

LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE RESPIRE 21

L'objectif : démontrer que le dépistage et le traitement systématiques et précoces du Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil chez les jeunes enfants porteurs de trisomie 21 sont associés à un meilleur développement neurocognitif et comportemental



Explication par le Professeur Brigitte Fauroux, Directrice de l'Unité de ventilation non-invasive et du sommeil de l'enfant de l'Hôpital Necker-Enfants Malades - Responsable scientifique du programme RESPIRE 21

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil (SAOS) est défini par un nombre excessif d'arrêts (apnées) ou de diminutions (hypopnées) de la respiration au cours du sommeil.

Le sommeil est troublé, le cerveau est mal oxygéné, **le SAOS perturbe le développement neurocognitif et comportemental de l'enfant.**

Le seul moyen fiable à l'heure actuelle pour diagnostiquer le SAOS est la polysomnographie, qui consiste en un enregistrement de la respiration au cours du sommeil. Grâce à la mesure de l'oxymétrie de pouls et du dioxyde de carbone, cet examen permet de détecter et de quantifier les événements respiratoires, d'analyser l'architecture et la qualité du sommeil avec les stades de sommeil et la gazométrie nocturne.

Les apnées du sommeil s'accompagnent généralement de ronflements, de sueurs et de réveils intempestifs. Toutefois, **ces symptômes ne se manifestent pas nécessairement chez les enfants.** C'est pourquoi, soit le diagnostic clinique n'est pas posé, soit il l'est, mais tardivement.

Le SAOS se soigne par un traitement ORL consistant à ouvrir le plus possible les voies aériennes par une ablation des amygdales et/ou des végétations si celles-ci ont augmenté de volume ; dans les cas où cela ne suffit pas, on peut proposer une assistance respiratoire nocturne (traitement par Pression Positive Continue) qui permet de maintenir les voies aériennes ouvertes pendant le sommeil.

Les recommandations des sociétés savantes internationales¹ conseillent de faire un dépistage du SAOS chez l'enfant porteur de trisomie 21 à partir de l'âge de 4 ans. **Or, même si aucun signe ne se manifeste, des troubles respiratoires du sommeil peuvent être présents dès les premiers mois de vie, et la période avant l'âge de 4 ans est essentielle pour le développement et la maturation du cerveau ; il est pour cette raison indispensable qu'il soit correctement oxygéné.**

Plusieurs études² montrent un lien entre les troubles respiratoires du sommeil et un moins bon développement neurocognitif et comportemental des enfants porteurs de trisomie 21 : hypotonie, troubles du comportement, anomalies du langage et des fonctions exécutives.

¹ Par exemple The American Academy of Pediatrics.

² Par exemple : Breslin J., Spano G., Bootzin R., Anand P., Nadel L., Edgin J. : *Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome*, *Developmental Medicine Child Neurology* 2014 ; 56 (7): 657-664.

LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE RESPIRE 21

Par ailleurs, la prévalence du SAOS est très élevée chez les personnes porteuses de trisomie 21. **Leur structure physiologique (hypotonicité, petites fosses nasales, langue plus épaisse) favorise en effet les apnées du sommeil et une mauvaise oxygénation du cerveau la nuit. Selon la littérature³, ces troubles concernent entre 30 % et 50% des jeunes enfants porteurs de trisomie 21**, contre 2 % à 4 % dans la population pédiatrique générale. Ce taux augmente avec l'âge pour arriver à 90% chez les adultes porteurs de trisomie 21. Si les troubles sont plus fréquents, ils sont également plus sévères.

Or, de nombreux cliniciens ont constaté un meilleur développement neurocognitif et une diminution des troubles du comportement chez des jeunes enfants porteurs de trisomie 21 dont les apnées du sommeil ont été prises en charge dès les premières semaines de vie.

Dépister et traiter précocement et systématiquement les troubles respiratoires du sommeil est donc un enjeu de santé à prendre en compte pour les enfants porteurs de trisomie 21 et pour leur famille !

Notre hypothèse, qui s'appuie sur notre expérience clinique, est la suivante :

- ✿ Le SAOS est très fréquent et sous-diagnostiqué chez les jeunes enfants porteurs de trisomie 21 car la plupart du temps aucun signe apparent ne laisse soupçonner les troubles.
- ✿ Ces troubles sont par conséquent insuffisamment pris en charge.
- ✿ Un dépistage systématique associé à une correction optimale du SAOS pendant les 3 premières années de la vie pourrait donc améliorer le développement neurocognitif et comportemental des enfants porteurs de trisomie 21.

Cette hypothèse doit être démontrée dans le cadre du programme de recherche clinique RESPIRE 21.

³ Lal C., White D.R., Joseph J.E., van Bakergem K., LaRosa A. : *Sleep-disordered breathing in Down syndrome*, CHEST 2015 ; 147 (2) : 570-579.

LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE RESPIRE 21

RESPIRE 21 s'appuiera sur l'exploration du sommeil de 80 enfants porteurs de trisomie 21



Explication par le Docteur Isabelle Marey de l'Institut Jérôme Lejeune - Investigateur Coordinateur du programme RESPIRE 21

RESPIRE 21 a été initié à l'été 2017 et se déroule sur 5 ans (2 ans de recrutement et 3 ans de suivi).

Deux groupes de jeunes enfants sont constitués :

- ☀ Un groupe « étude », composé de 40 enfants porteurs de trisomie 21 inclus **à l'âge de 6 mois**. Ces 40 enfants bénéficient d'une exploration du sommeil (polysomnographie) à domicile à l'âge de 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans.
- ☀ Un groupe « témoin », composé de 40 enfants porteurs de trisomie 21 inclus **à l'âge de 3 ans**. Ces 40 enfants bénéficient d'une exploration du sommeil (polysomnographie) à domicile uniquement à l'âge de 3 ans, comme recommandé à l'heure actuelle par les sociétés savantes internationales.

Une fois l'enfant inclus dans l'un de ces deux groupes, l'Institut Jérôme Lejeune planifie les polysomnographies à effectuer. Celles-ci sont réalisées par un technicien du sommeil au domicile du patient. Cette procédure est non invasive et n'entraîne aucune gêne pour l'enfant.

L'enfant est installé pour dormir, puis des capteurs sont posés par le technicien du sommeil. Pendant ce temps, les parents remplissent un questionnaire pour évaluer la qualité de leur sommeil et celui de leur enfant.

Les explorations du sommeil sont ensuite relues et interprétées par le Professeur Brigitte Fauroux et son équipe de l'Unité de ventilation non-invasive et du sommeil de l'Hôpital Necker-Enfants Malades.

Les jeunes patients présentant un SAOS seront pris en charge à l'Hôpital Necker-Enfants Malades pour pouvoir bénéficier du traitement le plus approprié (ablation des amygdales et/ou des végétations, et si insuffisant assistance respiratoire nocturne).

Tous les enfants bénéficieront à l'âge de 3 ans d'une évaluation neuropsychologique à l'Institut Jérôme Lejeune pour mesurer leur développement neurocognitif et comportemental.

Depuis le début du programme, 3 nourrissons de 6 mois ont été inclus dans le groupe « étude » et bénéficié d'une première exploration du sommeil.

LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE RESPIRE 21



Témoignage de la maman de Marie, porteuse de trisomie 21, qui a bénéficié d'un traitement des apnées du sommeil

Comment s'est déroulé le dépistage des troubles respiratoires du sommeil dont souffrait Marie ?

Notre petite Marie est née prématurée à 33 semaines avec une grave cardiopathie, comme c'est parfois le cas chez les enfants porteurs de trisomie 21. Sa vie était extrêmement fragile. Elle fut opérée à sa naissance à l'hôpital Marie Lannelongue au Plessis-Robinson. A l'âge de 8 mois, la chirurgie réparatrice eut lieu ; mais le résultat ne fut pas probant : malgré le succès de la chirurgie, les médecins constatèrent des désaturations profondes et sévères de Marie la nuit. Ils soupçonnèrent alors des troubles respiratoires du sommeil, bien qu'aucun signe extérieur ne fût visible. Marie fut prise en charge par l'équipe du Professeur Brigitte Fauroux et une polysomnographie se mit en place, permettant de détecter des apnées du sommeil extrêmement sévères. Marie fut très rapidement appareillée ; depuis, son état s'est nettement amélioré et elle s'est très bien habituée à l'appareil ventilatoire, qui fait à présent partie du rituel de l'endormissement du soir !

Avez-vous constaté une évolution dans le comportement de Marie à partir du moment où ses troubles respiratoires du sommeil ont été dépistés puis traités ?

Aussitôt après sa première nuit appareillée à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, les progrès ont été visibles – cela m'a étonnée vu l'état d'épuisement de Marie après l'opération ! Depuis qu'elle dort avec une assistance respiratoire, Marie se réveille pleine de bonne humeur et fait preuve d'une tonicité musculaire dont elle ne disposait pas auparavant. A l'inverse, si nous oublions l'appareil, elle se réveille d'humeur moins joviale. Malgré un début de vie très difficile et des mois d'hospitalisation, nous avons constaté que la bonne ventilation du cerveau de Marie la nuit lui a permis de récupérer un bon tonus et un bon développement neurocognitif et comportemental.

LE PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE RESPIRE 21

RESPIRE 21 associe deux acteurs majeurs de la prise en charge de la trisomie 21 et des troubles respiratoires du sommeil de l'enfant

L'**Institut Jérôme Lejeune** est le premier centre médical européen spécialisé dans le suivi de patients porteurs de trisomie 21 ou d'autres déficiences intellectuelles d'origine génétique.

L'**Hôpital Necker-Enfants Malades**, et plus particulièrement l'Unité de ventilation non-invasive et du sommeil de l'enfant, dirigée par le Professeur Brigitte Fauroux, sont réputés en France pour le dépistage et le traitement des apnées du sommeil de l'enfant et du nourrisson.

Depuis de nombreuses années, l'Institut Jérôme Lejeune et le Professeur Brigitte Fauroux œuvrent ensemble. Lorsqu'un SAOS est diagnostiqué chez un enfant suivi par l'Institut, ce dernier est systématiquement pris en charge par l'Unité de ventilation non-invasive et du sommeil de l'enfant de l'Hôpital Necker-Enfants Malades.

Cette collaboration a permis au Professeur Brigitte Fauroux et aux médecins de l'Institut Jérôme Lejeune de constater les effets bénéfiques du dépistage et du traitement du SAOS chez les enfants porteurs de trisomie 21, et d'observer **plusieurs cas cliniques de jeunes enfants porteurs de trisomie 21 qui souffraient de troubles respiratoires du sommeil alors qu'ils ne manifestaient aucun symptôme.**

C'est donc tout naturellement que le Professeur Brigitte Fauroux a proposé à l'Institut Jérôme Lejeune de mener conjointement une étude clinique visant à **démontrer qu'un dépistage précoce, systématique et régulier du SAOS est associé à un meilleur développement neurocognitif et comportemental.**

RESPIRE 21 en chiffres

30% à 50%⁴ des jeunes enfants porteurs de trisomie 21 souffrent de troubles respiratoires du sommeil.

80 jeunes enfants seront suivis sur 5 ans dans le cadre du programme (2 ans de recrutement et 3 ans de suivi).

Les participants bénéficieront à l'âge de **3 ans** d'une évaluation neuropsychologique pour mesurer leur développement neurocognitif et comportemental.

Le budget total de l'étude est estimé à **783 000 €**.

⁴ Lal C., White D.R., Joseph J.E., van Bakergem K., LaRosa A. : *Sleep-disordered breathing in Down syndrome*, CHEST 2015 ; 147 (2) : 570-579.

L'INSTITUT JEROME LEJEUNE, CENTRE DE SOIN ET DE RECHERCHE

Créé en 1997 par la Fondation Jérôme Lejeune et adossé depuis 2011 au groupe hospitalier Paris-Saint Joseph, l'Institut Jérôme Lejeune est le premier centre médical européen spécialisé dans le suivi des patients porteurs de trisomie 21 ou d'autres déficiences intellectuelles d'origine génétique : syndrome de l'X-fragile, syndrome de Williams-Beuren, syndrome de Rett, maladie du « cri du chat », syndrome de Smith-Magenis, et autres anomalies chromosomiques.

L'Institut Jérôme Lejeune assure le suivi médical de près de 9 000 patients grâce à une équipe pluridisciplinaire spécialisée de 34 professionnels. Son action repose sur 3 missions majeures et indissociables : soigner, chercher, former.

Une recherche qui profite à tous

Comprendre les causes de la déficience intellectuelle et des maladies associées, chercher des traitements pour améliorer l'autonomie et la qualité de vie : la recherche sous toutes ses formes fait partie de l'ADN de l'Institut Jérôme Lejeune, qui initie ou participe à de nombreux programmes de recherche (fondamentale, observationnelle, clinique ou thérapeutique). Actuellement, il contribue ainsi à plus de 10 programmes. **Avec près de 9 000 patients, dont beaucoup sont suivis depuis leur naissance, la consultation de l'Institut Jérôme Lejeune offre un recueil d'expériences et d'informations unique.**

La recherche fondamentale et clinique, privilégiées à l'Institut, apportent des informations pour la compréhension et le traitement de nombreuses maladies génétiques de l'intelligence, mais également pour d'autres pathologies associées. En effet, la prévalence de certaines maladies est plus élevée chez les personnes porteuses de trisomie 21 : cardiopathies, dysthyroïdies, troubles neurosensoriels, cancer des testicules, apnées du sommeil, maladie d'Alzheimer. **Les recherches sur la trisomie 21 permettent ainsi de faire avancer la recherche sur bon nombre d'autres pathologies... au bénéfice de tous.**

Les équipes de l'Institut Jérôme Lejeune s'intéressent ainsi aux tumeurs solides dans la trisomie 21, au repérage des troubles autistiques chez les personnes porteuses de trisomie 21 ou encore au dépistage de la maladie d'Alzheimer chez les personnes ayant une déficience intellectuelle.

L'Institut Jérôme Lejeune conduit actuellement d'autres programmes importants, dont l'étude ACTHYF et HORIZON 21

Les résultats de l'étude ACTHYF, lancée en 2012, seront connus en 2018. Le protocole ACTHYF vise à mesurer l'efficacité d'un traitement par acide folinique et hormone thyroïdienne sur le développement psychomoteur du jeune enfant porteur de trisomie 21. Il a pour objectif d'évaluer sur une période d'un an :

- l'efficacité d'un traitement systématique par L-thyroxine à dose contrôlée cliniquement et par dosage ultrasensible de la TSH,
- l'efficacité d'un traitement systématique par acide folinique à la dose de 1 mg/kg/jour,
- l'interaction éventuelle entre ces deux traitements.

Cette étude est en partie basée sur les résultats de l'étude ENTRAIN, réalisée à l'Institut Jérôme Lejeune et publiée dans le Journal PlosOne en janvier 2010⁵.

L'étude ENTRAIN a fait apparaître un possible effet bénéfique de l'acide folinique sur le développement psychomoteur de jeunes patients porteurs de trisomie 21. Cet effet était plus marqué chez les patients recevant en même temps de l'hormone thyroïdienne T4. Cette hormone, qui a un rôle très important dans le développement cérébral des jeunes enfants, porteurs de trisomie 21 ou non, était déjà connue pour être plus basse chez les enfants porteurs de trisomie 21 par rapport à celle observée chez les autres enfants.

Il est donc apparu nécessaire de vérifier ces résultats préliminaires et de vérifier l'éventuelle synergie thérapeutique entre l'acide folinique et l'hormone thyroïdienne T4. Si les résultats positifs sont confirmés, des données métaboliques (état redox, biochimie des folates) et génomiques (mutations dans des gènes du métabolisme des folates) seront examinées en collaboration avec des centres de recherche universitaires.

HORIZON 21 est un programme européen qui porte sur les liens entre la trisomie 21 et la maladie d'Alzheimer. Le taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer est plus élevé chez les personnes porteuses de trisomie 21 que dans la population générale. Cela s'explique par la présence du gène APP, à l'origine des plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer, sur le Chromosome 21. De ce fait, ce gène est en triple exemplaire chez les personnes porteuses de trisomie 21. Pourtant, certaines ne développent pas précocement la maladie d'Alzheimer. Pourquoi ? Ont-elles des prédispositions génétiques qui les protègent ? Le comprendre ouvrirait des perspectives thérapeutiques, tant pour les personnes porteuses de trisomie 21 que pour les malades d'Alzheimer en population générale. Dans cette perspective, ce programme européen, appelé HORIZON 21, a pour premier objectif d'harmoniser les protocoles diagnostiques entre les différents pays, afin d'obtenir une unique échelle d'évaluation pour la recherche clinique et le suivi des patients en cours de soin. Le séquençage du génome de plus de 500 personnes porteuses de trisomies 21, issus des ressources biologiques du projet européen, permettra ensuite de rechercher des facteurs de risques génétiques dès la phase pré-symptomatique de la maladie. Financée en partie par la Fondation Jérôme Lejeune, ce programme associe plusieurs équipes européennes dont l'Institut Jérôme Lejeune.

⁵ Blehaut H, Mircher C, Ravel A, Conte M, de Portzamparc V, Poret G, Huon de Kermadec F, Rethore M, Sturtz FG. : *Effect of Leucovorin (Folinic Acid) on the Developmental Quotient of Children with Down's Syndrome (Trisomy 21) and Influence of Thyroid Status.*

L'INSTITUT JEROME LEJEUNE, CENTRE DE SOIN ET DE RECHERCHE

Le Centre de Ressources Biologiques BioJeL, spécialisé dans les déficiences intellectuelles d'origine génétique

Depuis 2010, l'Institut Jérôme Lejeune met à disposition des chercheurs du monde entier son Centre de Ressources Biologiques BioJeL spécialisé dans les déficiences intellectuelles d'origine génétique : **il s'agit d'une bio-banque certifiée qui rassemble plus de 5 500 ressources biologiques de plasma, d'ADN, de cellules (primaires et lignées), associées aux données phénotypiques des maladies recueillies en consultation.** L'objectif est de proposer à la communauté scientifique des ressources biologiques pour réaliser des études dans la déficience intellectuelle d'origine génétique. 61 % des ressources sont en lien avec la trisomie 21. Ce centre permet un gain de temps pour l'avancée de la recherche : les prélèvements sont rassemblés et les démarches administratives déjà effectuées. Il est situé dans les locaux de l'Institut Jérôme Lejeune, pour pouvoir traiter le jour même les prélèvements.

Ce Centre de Ressources Biologiques permet d'augmenter le nombre de collaborations nationales et internationales et de développer des projets de tout type (fondamental et thérapeutique), pour une meilleure connaissance de la déficience intellectuelle d'origine génétique et donc une meilleure prise en charge des patients.

Cela implique la participation forte des patients et de leur famille, donc la collaboration de la consultation clinique de l'Institut Jérôme Lejeune.

Le conseil scientifique du Centre de Ressources Biologiques collabore ensuite activement pour favoriser les échanges avec différentes équipes de recherche en France et à l'étranger.

L'INSTITUT JEROME LEJEUNE, CENTRE DE SOIN ET DE RECHERCHE

Une prise en charge des patients multidisciplinaire et personnalisée, proposée tout au long de leur vie

L'Institut Jérôme Lejeune propose aux patients une prise en charge personnalisée tout au long de leur vie grâce à une équipe médicale comprenant généticiens, généraliste, pédiatres, gériatre, neurologue, neuropédiatres, psychiatres, chirurgien orthopédiste, et une équipe paramédicale comprenant assistante sociale, infirmières, neuropsychologues, psychologue, orthophoniste, diététicienne, psychomotricienne.

La consultation médicale de l'Institut Jérôme Lejeune allie expertise et dimension humaine : sa durée - une heure - permet de dresser un bilan médical complet et d'établir un vrai contact entre le médecin, le patient et sa famille. Les objectifs sont multiples :

- ☀ Diagnostiquer le retard mental dont souffre le patient (son importance, sa cause et les troubles éventuellement associés).
- ☀ Prévenir et traiter les sur-handicaps grâce à un suivi régulier et une connaissance fine de chaque patient.
- ☀ Conseiller les familles pour les aider à accompagner le patient.
- ☀ Assurer la continuité de la prise en charge en collaborant avec les réseaux de professionnels de santé régulièrement au contact du patient ; à la demande de professionnels ou d'associations, une équipe peut se déplacer en province ou à l'étranger pour des consultations.
- ☀ Alimenter la recherche clinique en constituant la première banque d'informations dédiées aux maladies de l'intelligence. Ces informations servent à différentes études cliniques et épidémiologiques.

L'Institut Jérôme Lejeune propose aux familles, aux associations spécialisées, aux professionnels de santé, aux enseignants et aux entreprises **des formations sur l'accueil, l'accompagnement et la prise en charge des personnes atteintes d'une déficience intellectuelle d'origine génétique**, ainsi que sur les sur-handicaps associés à leur maladie.

L'objectif est de favoriser l'autonomie et l'intégration des personnes handicapées dans la société, d'améliorer leur qualité de vie et de les aider à trouver leur place dans la famille, à l'école puis dans la vie professionnelle.

L'UNITE DE VENTILATION NON-INVASIVE ET DU SOMMEIL DE L'ENFANT DE L'HOPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

L'Hôpital Necker-Enfants Malades, et plus particulièrement l'Unité de ventilation non-invasive et du sommeil de l'enfant, dirigée par le Professeur Brigitte Fauroux, sont réputés en France pour le dépistage et le traitement des apnées du sommeil de l'enfant et du nourrisson.

Les objectifs de cette unité sont les suivants :

- Offrir à l'enfant de tout âge un diagnostic complet des troubles respiratoires du sommeil.
- Améliorer la compréhension des différentes causes d'insuffisance respiratoire de l'enfant grâce à des études des muscles respiratoires, du travail respiratoire (effort que fait l'enfant pour respirer) et des centres de commande du cerveau.
- Mettre en place et surveiller le traitement le plus adapté aux différents troubles respiratoires du sommeil et tout particulièrement un traitement par ventilation non-invasive (VNI).
- En cas de VNI, assurer une éducation thérapeutique de l'enfant et de ses parents ainsi que de tous les partenaires de santé de l'enfant impliqués dans la VNI.
- Contribuer à la recherche sur le diagnostic des troubles respiratoires du sommeil en améliorant les différents appareils et outils disponibles pour l'enfant.
- Optimiser la prise en charge par la VNI en travaillant avec les industriels pour adapter les respirateurs et les interfaces pour l'enfant.
- Développer l'exploration et la prise en charge des troubles respiratoires du sommeil sur un plan national et international.

CORRIGER LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE : L'UN DES DEFIS DE LA RECHERCHE JEROME LEJEUNE




La Fondation Jérôme Lejeune, pionnière dans la recherche sur la trisomie 21

Depuis la découverte de la cause de la trisomie 21 en 1959 par le Professeur Jérôme Lejeune, la médecine et la recherche ont beaucoup progressé. La prise en charge médicale et le soin des personnes ayant une déficience intellectuelle d'origine génétique telle que la trisomie 21 ont amélioré la vie des patients et leur ont apporté une plus grande autonomie. La qualité du diagnostic du retard mental, l'identification de sa cause, sa gravité et les troubles associés ainsi qu'un suivi médical adapté offrent aux patients une prise en charge globale qui bénéficie à leur mieux-être. **Pour mettre en échec la déficience intellectuelle, La Fondation Jérôme Lejeune, dès sa création en 1995, a fait de ce défi scientifique sa priorité. En développant des programmes de recherche, en finançant d'autres, en France et dans le monde, la Fondation a lancé une dynamique qui porte des fruits.**

En créant en 1997 l'Institut Jérôme Lejeune, la Fondation Jérôme Lejeune a accéléré cette évolution. En quelques années, l'Institut est devenu la consultation médicale spécialisée multidisciplinaire, en déficience intellectuelle d'origine génétique, la plus importante d'Europe. L'ère des essais cliniques est désormais ouverte depuis plusieurs années notamment grâce à la collaboration entre la Fondation et l'Institut Jérôme Lejeune, et à la collaboration entre l'Institut et d'autres structures publiques (hôpitaux, laboratoires de recherche...) ou privées (firmes pharmaceutiques).

La Fondation Jérôme Lejeune participe à ces avancées notoires et continue de soutenir une recherche intensive. Ainsi, elle finance, initie et pilote des programmes de recherche liées à la trisomie 21 ou aux autres déficiences intellectuelles d'origine génétique (syndrome de l'X-fragile, syndrome de Williams-Beuren, syndrome de Rett, maladie du « cri du chat », syndrome de Smith-Magenis, et autres anomalies chromosomiques), dans des domaines à la fois de recherche fondamentale et de recherche clinique. Le but est de trouver au plus vite une thérapie adaptée pour corriger ces déficiences et améliorer la vie des patients.

La Fondation stimule ainsi la recherche au plan international en :

-  Soutenant des projets de recherche que le Conseil Scientifique sélectionne et supervise annuellement.
-  Aidant des jeunes chercheurs par la remise de prix et la création d'une bourse postdoctorale.
-  Soutenant des colloques scientifiques internationaux ; ces événements permettent aux chercheurs et cliniciens des échanges actualisés sur la recherche dans ces domaines, en particulier sur la trisomie 21.

CORRIGER LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE : L'UN DES DEFIS DE LA RECHERCHE JEROME LEJEUNE

Le Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune sélectionne les projets de recherche en lien avec les objectifs de la Fondation

Il est composé d'une vingtaine de membres bénévoles, cliniciens et chercheurs, tous experts reconnus dans leur domaine.

Au sein de ce Conseil, l'objectif de chacun est de faire avancer la recherche à la fois au niveau fondamental, nécessaire à la compréhension des mécanismes cellulaires et physiopathologiques, et au niveau clinique à visée thérapeutique.

Deux réunions de formation plénière et deux réunions de formation restreinte sont organisées par an.

Grâce au Conseil Scientifique de la Fondation Jérôme Lejeune :

- 🌸 **650 projets internationaux** ont été validés au cours des 20 dernières années.
- 🌸 Des équipes de recherche de 19 pays de par le monde ont bénéficié de ces subventions.
- 🌸 **53 % de ces projets sont liés à la trisomie 21**, 17 % à la recherche sur les déficiences liées au chromosome X dont l'X Fragile, 27 % à des déficiences intellectuelles en lien avec d'autres anomalies chromosomiques et 3 % en lien à la recherche sur les cellules souches.

Grâce aux fonds apportés par les donateurs, le Conseil Scientifique agit ainsi pour la recherche et fait avancer la connaissance sur la trisomie 21 et sur les autres anomalies génétiques impliquant des déficiences intellectuelles.

Prix internationaux et bourse postdoctorale : un moyen d'encourager la recherche thérapeutique pour les déficiences intellectuelles d'origine génétique

Par ailleurs, le Conseil Scientifique constitue le jury du **Prix Jérôme Lejeune-Jeunes Chercheurs**. Ce prix, remis à une équipe travaillant sur le territoire français, récompense des chercheurs qui se lancent dans la recherche scientifique à visée thérapeutique sur les déficiences intellectuelles d'origine génétique. 14 chercheurs ont ainsi été récompensés depuis 2010.

Certains membres du Conseil Scientifique prennent également part au jury en vue de retenir le Lauréat annuel du **Prix international Sisley d'Ornano-Jérôme Lejeune**, maintenant dédié à la sélection d'un chercheur dans le cadre d'une bourse postdoctorale. Cette bourse permet l'étude d'une pathologie dite « croisée » survenant à la fois dans la population porteuse de trisomie 21 et la population générale, telle la maladie d'Alzheimer, l'autisme, certains cancers...

A teal-colored graphic of a cloud with a white interior. The word "ANNEXES" is written in teal, uppercase, sans-serif font across the center of the cloud. The cloud is set against a white background with teal triangular shapes in the corners.

ANNEXES

Déroulé du lancement RESPIRE 21 - lundi 2 octobre 2017

Avec la participation de **Madame Sophie Cluzel**, secrétaire d'État chargée des personnes handicapées

9H30 - 10H30 : conférence

Grégoire François-Dainville, Directeur de l'Institut Jérôme Lejeune

Pr. Brigitte Fauroux, Hôpital Necker-Enfants Malades, Responsable scientifique de RESPIRE 21

Dr. Isabelle Marey, Institut Jérôme Lejeune, Investigateur Coordinateur de RESPIRE 21

Témoignage de la maman de Marie, porteuse de trisomie 21, qui a bénéficié d'un traitement des apnées du sommeil

10H30 - 11H30 : visite de l'Institut Jérôme Lejeune

Un apéritif clôturera cette matinée

Éléments à destination des parents pour l'inclusion des enfants au programme RESPIRE 21

☁ Dépliant de présentation du programme de recherche clinique RESPIRE 21 :

COMMENT INCLURE UN ENFANT DANS L'ÉTUDE RESPIRE 21 ?

L'étude RESPIRE 21 demande une participation et une implication active des parents. Pour des raisons pratiques, seuls les enfants résidant en Ile-de-France peuvent participer à cette étude.



VOUS ÊTES INTÉRESSÉ, ou VOUS CONNAISSEZ QUELQU'UN DE VOTRE ENTOURAGE QUI POURRAIT L'ÊTRE, MERCI DE PRENDRE CONTACT DIRECTEMENT AVEC L'INSTITUT JÉRÔME LEJEUNE ou DE LEUR COMMUNIQUER (ES) INFORMATIONS.



Deux acteurs majeurs collaborent pour cet essai clinique



Consultation médicale spécialisée dans la recherche et le suivi médical de patients ayant une déficience intellectuelle d'origine génétique, principalement la trisomie 21.



L'Unité de Ventilation Non Invasive et du Sommeil de l'Enfant de l'hôpital Necker-Enfants Malades.

RESPIRE 21 a obtenu toutes les autorisations réglementaires nécessaires en France.
L'étude est financée par la Fondation Jérôme Lejeune.

INSTITUT JÉRÔME LEJEUNE

Docteur Isabelle MAREY, Investigateur, Coordinatrice

Professeur Hervé WALTI, Co-investigateur

Docteur Aimé RAVEL, Co-investigateur

Docteur Ghislaine MIRCHER, Co-investigateur

Docteur Cécile CIEUTA-WALTI, Co-investigateur

Docteur Jeanne TOULAS, Co-investigateur

37, Rue des Volontaires
75015 PARIS
01 56 58 63 00
respire21@institutlejeune.org
www.institutlejeune.org

HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES
UNITÉ DE VENTILATION NON INVASIVE ET DU SOMMEIL DE L'ENFANT

Professeur Brigitte FAUROUX, Responsable Scientifique

Docteur Alessandro AMADEO, Co-investigateur

149, Rue de Sévres
75015 Paris
01 44 49 52 18
vniet21@aphp.fr



PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE POUR DÉPISTER ET TRAITER PRÉCOCEMENT LE SYNDROME DES APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (HEZ LE NOURRISSON PORTEUR DE TRISOMIE 21)

SYNDROME DES APNÉES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL (SAOS) ET TRISOMIE 21

Le Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS) est défini par un nombre excessif d'apnées (apnées) ou de diminutions (hypopnées) de la respiration au cours du sommeil.

Le SAOS est associé à une perturbation du sommeil, du développement intellectuel et comportemental des enfants.

La prévalence du SAOS chez l'enfant porteur de trisomie 21 est de 30 à 50% contre 2 à 4 % dans la population générale.

Le seul moyen fiable à l'heure actuelle pour diagnostiquer le SAOS est la polysomnographie qui consiste en un enregistrement de la respiration au cours du sommeil.

Le SAOS se traite en première intention par un traitement ORL (ablation des amygdales et/ou des végétations), et si insuffisant par assistance respiratoire nocturne (traitement par Pression Positive Continue : PPC).

Les recommandations internationales conseillent de faire un dépistage du SAOS chez l'enfant porteur de trisomie 21 à partir de l'âge de 4 ans. Or, le SAOS peut être présent dès les premiers mois de vie.

Hypothèse de l'Etude Respire 21 coordonnée par l'Institut Jérôme Lejeune et l'Unité de Ventilation Non Invasive et du Sommeil de l'Enfant (VNI&SE) de l'hôpital Necker-Enfants malades est qu'un dépistage systématique et une correction optimale du SAOS pendant les 3 premières années de la vie chez des enfants porteurs d'une trisomie 21 sont associés à une amélioration du développement neuro-cognitif et du comportement à l'âge de 3 ans.

L'ÉTUDE RESPIRE 21

L'étude Respire 21 débute à l'été 2017 et se déroule sur trois ans

Deux groupes d'enfants sont constitués :

GROUPE ÉTUDE
40 enfants porteurs de trisomie 21 inclus avant l'âge de 6 mois
À l'âge de 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, ils ont une exploration du sommeil à domicile (polysomnographie). Ils bénéficient par ailleurs du suivi médical habituel à l'Institut Jérôme Lejeune (une visite par an).

	Inclusion	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Polysomnographie + questionnaires de sommeil		X	X	X	X	X	X
Visite médicale	X						

GROUPE SUIVI STANDARD
40 enfants porteurs de trisomie 21 inclus à l'âge de 36 mois. Ils ont une exploration du sommeil à domicile 1 mois après l'inclusion, et bénéficient également du suivi médical habituel.

	36 mois
Polysomnographie + questionnaires de sommeil	X
Visite médicale incluant la visite d'inclusion	X

Les enfants des 2 groupes bénéficient à l'âge de 3 ans d'une évaluation neuropsychologique pour mesurer leur développement intellectuel et leur comportement.

COMMENT SE DÉROULE LA PARTICIPATION D'UN ENFANT À RESPIRE 21 ?

Les polysomnographies (PSC) sont réalisées par un technicien du sommeil au domicile du patient.

Cette procédure est non invasive et n'entraîne aucune gêne majeure pour l'enfant.

Au moment des explorations du sommeil, les parents remplissent 3 questionnaires pour évaluer la qualité de leur sommeil et celui de leur enfant.

Une fois l'enfant installé pour dormir, des capteurs sont posés par le technicien du sommeil.

Les explorations du sommeil sont revues et interprétées par le Professeur Brigitte Fauroux et son équipe de l'Unité de Ventilation Non Invasive et du Sommeil de l'Enfant de l'hôpital Necker-Enfants Malades.

☁ Pour plus d'informations, un film en ligne est à votre disposition sur les sites de l'Institut Jérôme Lejeune et de l'Unité VNI&SE de l'hôpital Necker-Enfants malades

🌸 Vidéo de présentation du programme de recherche clinique RESPIRE 21 :



<https://www.youtube.com/watch?v=TjOrIuAeiFO>

© Fondation Jérôme Lejeune



Lancement du programme de recherche clinique RESPIRE 21

Lundi 2 octobre 2017 - Institut Jérôme Lejeune
37, rue des Volontaires 75015 Paris