



NOUVELLES DU CHROMOSOME 21

A.F.R.T.

*Association Française pour la
Recherche sur la Trisomie 21*

N° 1 - Juillet/Août 1995

Editorial

Comme nous l'avions annoncé, ce bulletin a pour rôle d'assurer la transmission des informations entre chercheurs, professionnels de la santé, les familles de trisomiques 21 et les patients eux mêmes. La diversité des lecteurs rend la rédaction de ce bulletin difficile. Nous souhaitons que ces « **Nouvelles du chromosome 21** » soient à la fois un journal scientifique permettant de faire le point sur tel ou tel aspect de la maladie et aussi une courroie de transmission entre ceux qui se posent des questions et ceux qui tentent d'y répondre. Il se créera ainsi un réseau entre nos adhérents et les professionnels impliqués dans la recherche fondamentale et appliquée tant en France que dans les autres pays.

C'est pourquoi, nous avons tenu à vous présenter tout d'abord, des contributions en génétique moléculaire de chercheurs depuis longtemps actifs dans ce domaine et qui ont participé à la création de l'AFRT. Sachant que la génétique moléculaire a son vocabulaire propre comme chaque domaine scientifique, j'ai tenu à vous donner un petit glossaire non exhaustif correspondant aux termes utilisés dans les différents articles qui composent ce premier numéro.

Je tiens d'autre part à souligner que les prochains numéros des « **Nouvelles du chromosome 21** » contiendront bien sûr des contributions scientifiques et médicales aussi diverses que possible. D'ores et déjà si parmi nos lecteurs, certains souhaitent voir développer un aspect particulier, qu'ils nous le fassent savoir. Ces nouvelles ne vivront que si elles répondent à vos attentes et si elles assurent un lien entre nous tous. N'hésitez pas à nous écrire, nous interroger, nous publierons régulièrement vos lettres.

Cordialement vôtre

Jacqueline LONDON
Président

La lettre du Président

Avant toute chose, merci à tous pour la confiance que vous m'avez renouvelée. Je veux espérer que nous ferons mieux connaître au grand public la trisomie 21 (ou maladie de Down) et que nous amènerons les pouvoirs publics, les entreprises, les fondations et les associations à nous aider et à promouvoir un réel essor de recherche en ce domaine. J'espère que notre association par l'intermédiaire de ses « Nouvelles du chromosome 21 » assurera la liaison indispensable entre les familles, les chercheurs et tous les professionnels de la santé et qu'elle permettra de transmettre les informations disponibles sur la trisomie 21.

Notre action, je tiens à le préciser, n'est en rien concurrentielle de celles de l'UNAPEI, des APEI locales, des Geist 21 et de Fait 21, organisations qui depuis de nombreuses années ont effectué un travail considérable pour que nos enfants trisomiques 21 soient acceptés, aimés et reçoivent les meilleures aides thérapeutiques, scolaires et autres.

NOUS SOMMES TOUS UNIS PAR UN MEME COMBAT.

L'AFRT a essentiellement pour but de promouvoir la recherche c'est-à-dire d'une part de récolter des fonds pour réaliser dans de bonnes conditions les « Nouvelles du chromosome 21 » et d'autre part pour que notre conseil scientifique puisse distribuer des bourses à des chercheurs spécifiquement intéressés par ce domaine d'étude et enfin si cela est possible d'attribuer des crédits pour des projets de recherche. Cette recherche concerne bien évidemment la détermination des gènes impliqués dans la pathogénèse, la recherche de leurs fonctions dans des modèles cellulaires et animaux, des études métaboliques mais aussi des recherches dans des domaines plus appliqués comme l'acquisition des connaissances en particulier du langage, de l'écriture, des mathématiques élémentaires, l'autonomisation motrice et spatiotemporelle ainsi que les problèmes liés au vieillissement.

Nous espérons pouvoir par notre association et votre appui solliciter les organismes nationaux et régionaux pour nous aider à promouvoir un réel essor de la recherche sur la trisomie 21. A titre d'exemple il y a environ 3 000 chercheurs travaillant sur les myopathies en France, 500 sur la maladie d'Alzheimer et seulement une cinquantaine sur la trisomie 21. NOUS DEVONS NOUS MOBILISER. A titre d'exemple si 100 F étaient donnés chaque année par 10 000 parents de trisomiques 21, nous aurions la possibilité d'attribuer une dizaine de bourses de recherche ou d'assurer le fonctionnement d'un laboratoire d'une vingtaine de chercheurs (en ne comptant pas les salaires).

Merci d'avance de faire connaître l'AFRT et ses objectifs

Madame le Président

Jacqueline LONDON

Professeur à l'Université Paris 7- Denis Diderot

DU TOUT À LA (MICROSCOPIQUE) PARTIE

Le corps humain contient cent mille milliards de cellules	Chaque cellule humaine comporte un noyau (sauf les globules rouges du sang)	Le noyau renferme 23 paires de chromosomes	Dans chaque paire, l'un des chromosomes est hérité du père, l'autre de la mère	Chaque chromosome contient les filaments enroulés de l'ADN	Les gènes sont des segments d'ADN portant des instructions pour la fabrication des protéines nécessaires à la vie
---	---	--	--	--	---



La Trisomie 21 ou Syndrome de Down

En 1838 Esquirol et en 1846 Seguin identifient en France des enfants présentant un retard mental, que Sir Down nomme en 1866 « mongoliens » à cause de leurs yeux « bridés ».

En 1959, les français Lejeune, Gautier et Turpin constatent chez ces sujets la présence de trois chromosomes 21 au lieu de deux. Les chromosomes au nombre de 46 dans l'espèce humaine se trouvent dans le noyau des cellules. Parmi les 46 chromosomes il existe 22 paires de chromosomes appelés autosomes et deux chromosomes dits « sexuels » (XX chez la femme et XY chez l'homme). Le chromosome 21 qui est surnuméraire chez les trisomiques 21 est l'un des chromosomes les plus petits et on pense qu'il contient environ 1500 gènes dont seulement une trentaine sont actuellement partiellement caractérisés. La plupart des trisomies 21 sont accidentelles et sont dues dans la majorité des cas (92,7 %) à une non séparation des chromosomes (phénomène appelé non disjonction chromosomique) au cours de la méiose chez l'un des parents. Les autres cas correspondent à des translocations (4,8 % des cas) c'est-à-dire des individus portant sur un des deux chromosomes 21 normaux une petite fraction chromosomique 21, et plus rarement à des mosaïques (2,7 % des cas), c'est-à-dire à un mélange de cellules ayant 46 chromosomes et de cellules ayant 47 chromosomes.

Les caractéristiques majeures de l'expression phénotypique de la Trisomie 21 sont les suivantes :

- un retard mental
- des anomalies de la morphogénèse : dysmorphie du visage, des mains et des pieds, des anomalies cardiaques (40 % des trisomiques 21 ont une anomalie cardiaque bien opérée au cours de la première année de la vie), un retard de croissance, une hypotonie musculaire et une hyperlaxité ligamentaire
- des déficits de l'audition et du système immunitaire
- un vieillissement accéléré avec désormais une espérance de vie allongée.

BIBLIOGRAPHIE :

- *Le bébé avec un handicap* - J. LEVY (*Seuil*)
- *Avec les parents des enfants handicapés mentaux* - Charles HANNAN (*Le Centurion*)
- *Le mongolisme* - Jean-Luc LAMBERT-Jean RONDAL (*Edition Pierre Mardager*)
- *Trisomie 21 : aides et conseils* - Monique CUIILLERET (*Masson*)
- *Elever un enfant handicapé* - Claude DELLA COURTIADÉ (*Editions ESF*)
- *Son ombre nous éclaire* - A. Marie DEBARDIEUX (*Editions ESF*)
- *Intégration du jeune enfant handicapé en crèche et en maternelle* - Assistance Educative et Recherches (*Diffusion PUF-Publication de CTNERHI*)
- *L'AFREE cahier n° 6 : Handicap, Médecine, Ethnique* (déc. 1993) (*Les Cahiers de l'AFREE* : 388 Route du Mas de Prunet, - 34070 Montpellier)
- *Revue Européenne du Handicap mental* (juin 95 vol. 1) (*Editions Dialogues* : BP 83 78, 95805 Cergy-Pontoise)



Informations scientifiques

La Génétique Moléculaire : Avenir de la Recherche sur la Trisomie 21

Grâce aux progrès récents de la Génétique Moléculaire, la recherche sur la Trisomie 21, comme d'ailleurs celle sur l'ensemble des maladies génétiques humaines, est entrée dans une ère nouvelle : celle de l'identification de certains gènes du chromosome 21 dont le rôle pourrait être particulièrement important dans les diverses manifestations de la Trisomie 21. Pour illustrer ce propos, je voudrais développer quatre points principaux :

1 - L'isolement de nouveaux gènes chez l'homme, et pour ce qui nous concerne des gènes portés par le chromosome 21, va s'accroissant. Ainsi, en 1989, on connaissait 14 gènes localisés sur le chromosome 21 ; en novembre 1994, au dernier Congrès international sur le chromosome 21, ce chiffre est passé à 34 et surtout un très grand nombre de fragments de gènes étaient isolés, gènes qui seront bientôt connus dans leur intégralité. On peut penser qu'en l'an 2010, la quasi-totalité des 85 000 gènes du génome humain sera répertoriée, incluant les 500 à 1 000 gènes présents sur le chromosome 21. La Trisomie 21 étant caractérisée par la présence dans les cellules des sujets porteurs d'un chromosome 21 excédentaire comme cela a été découvert en 1959 par Lejeune, Gauthier et Turpin, les gènes du chromosome 21 sont donc présents en 3 exemplaires (surdosage génique) au lieu de 2 normalement. On peut donc penser que la connaissance de ces gènes permettra de formuler des hypothèses quant aux conséquences de leur surdosage dans la Trisomie 21.

2 - Un nombre relativement réduit de gènes pourraient jouer un rôle déterminant mais non exclusif dans la maladie « Trisomie 21 ». Ces gènes sont localisés dans une région définie du chromosome 21, appelée DCR pour (Down syndrome Chromosomal Région). C'est ce qui résulte des travaux que nous avons menés au laboratoire et qu'illustre l'article de Jean Delabar dans ce bulletin. Il s'agit donc dans un premier temps de déterminer la nature et le rôle de ces gènes.

3 - Si l'on pense que le surdosage d'un gène particulier nouvellement isolé peut jouer un rôle dans certains aspects de la Trisomie 21, il est possible de démontrer si cette hypothèse est justifiée en utilisant la souris comme modèle de surexpression de ce gène. En effet, on peut maintenant introduire un gène étranger chez la souris par une technique appelée transgénèse. Ces souris, dites transgéniques pour le gène en question, posséderont une ou plusieurs copies de celui-ci, reproduisant un surdosage de ce gène comme cela se produit chez les sujets porteurs de Trisomie 21. Il devient alors possible d'étudier au niveau biologique et éventuellement comportemental les conséquences du surdosage de ce gène particulier. Ainsi, des souris transgéniques pour certains gènes du chromosome 21 ont-elles déjà été obtenues dans notre laboratoire et dans des laboratoires étrangers. Ces souris, dont il sera parlé dans un prochain bulletin, reproduisent dans une certaine mesure certains signes de la Trisomie 21.

4 - Ainsi, grâce à la génétique moléculaire, nos connaissances sur les gènes et les mécanismes responsables des divers aspects de la maladie « Trisomie 21 » vont-elles progresser à grands pas lors de ces prochaines années. Je tiens cependant à souligner la nature spécifique de la recherche sur la Trisomie 21. En effet, dans la plupart des autres maladies génétiques, on met en évidence un gène et un seul dont les modifications sont responsables d'une maladie donnée. Par contre, dans la Trisomie 21, d'une part les gènes en excès sont normaux et donc leur rôle dans la maladie est plus difficile à mettre en évidence, et d'autre part on peut s'attendre à ce que plusieurs gènes et non un seul soient responsables de certains symptômes de la maladie. Par exemple, alors qu'on peut penser qu'un seul gène est responsable de la cardiopathie fréquemment rencontrée dans la Trisomie 21, il est difficilement concevable qu'un seul gène soit responsable du retard psychomoteur. Ceci implique, qu'à côté des perspectives enthousiasmantes qu'offrent la génétique moléculaire, nous gardions à l'esprit que le travail à accomplir pour mieux comprendre la Trisomie 21 sera long et ne pourra aboutir qu'avec l'aide et la contribution de tous ceux qui sont concernés par cette maladie. Mais tel est le sort de toute recherche, en particulier dans le domaine biomédical.

Pierre-Marie SINET
Directeur CNRS URA 1335

Quels sont les gènes responsables de la Trisomie 21 ?

Est il permis de se poser cette question et comment pourra-t-on y répondre ?

L'observation au microscope des chromosomes de patients présentant des signes morphologiques et un retard mental a permis à J. Lejeune et col. de découvrir la présence de trois chromosomes 21 dans les cellules de ces patients au lieu de 2. On avait déjà observé que la présence de plusieurs copies d'un gène chez les bactéries provoquaient la synthèse accrue de la protéine correspondante: d'où l'hypothèse que, chez l'homme aussi, la présence de trois copies des gènes portés par le chromosome 21 provoquerait une synthèse accrue.

Cette hypothèse fut vérifiée en 1974 par le Dr Sinet en prenant l'exemple de la superoxyde dismutase, une enzyme pour laquelle l'information nécessaire à sa synthèse est portée ou codée par le chromosome 21: le dosage de cette protéine révéla en effet une augmentation de 50% dans les cellules de trisomiques 21 par rapport aux individus non trisomiques; cette augmentation correspond bien à la présence de trois gènes au lieu de 2.

Depuis, de nouveaux gènes ont été découverts sur ce chromosome et chaque fois que la quantité de protéines a pu être mesurée on l'a trouvée augmentée d'un facteur voisin de 1,5.

En parallèle à ces observations, les techniques d'étude des chromosomes s'étaient développées: il devint possible de visualiser des bandes sur les chromosomes et de créer une première carte de ces bandes définissant ainsi de grandes régions: chez certains rares patients on a pu observer la présence d'un fragment supplémentaire du chromosome 21 sans qu'il y ait un chromosome entier en supplément. Suivant les cas ce morceau supplémentaire est inséré dans le chromosome 21 ou est accolé à un autre chromosome. Ces sujets sont dits porteurs d'une trisomie 21 partielle.

Plusieurs études ont mentionné des cas similaires au cours des années 80: certains des porteurs de ces remaniements présentent de nombreux signes caractéristiques de la trisomie 21 alors que d'autres qui ont en supplément un morceau relativement grand ne présentent que peu ou pas de signes et n'ont été examinés que parce qu'ils appartenaient à la famille d'un patient présentant de très nombreux signes et étant porteur d'un remaniement chromosomique différent.

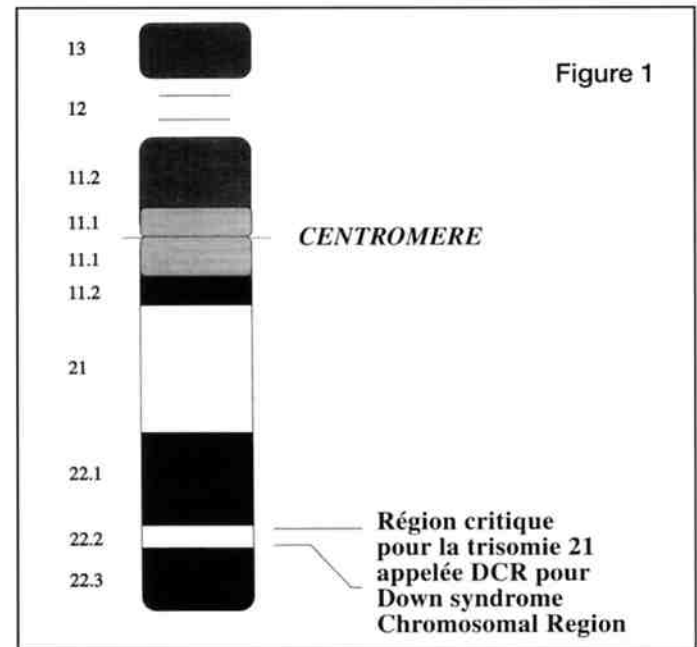
Certains chercheurs ont alors émis l'idée que parmi les 500 à 1 000 gènes du chromosome 21 seuls quelques uns présents dans une région précise du chromosome provoquent l'apparition des signes de la maladie lorsqu'ils sont présents en 3 copies au lieu de 2. Nous avons voulu tester cette hypothèse et pour mieux définir cette région nous avons utilisé deux outils:

- le premier est une liste de signes établie par Jackson et qui permet de quantifier les signes présentés par les patients trisomiques 21 ou suspects de trisomie 21: en effet les modifications morphologiques différent chez les sujets porteurs de t21, de même que les atteintes immunologiques ou viscérales ainsi que l'étendue du retard mental: tous ces signes sont le résultat de la dérégulation de systèmes complexes et un signe particulier peut être absent ou présent chez un individu particulier. Sur un ensemble de 24 signes les trisomiques 21 ont en général entre 5 et 15 signes. Nous avons pu, grâce à l'aide des familles de patients présentant une trisomie 21 partielle et à celle des cliniciens qui les suivent étudier les signes présents chez ces patients.

- le second est un outil de biologie moléculaire: nous disposons de l'observation cytogénétique nous indiquant qu'un fragment du chromosome 21 était en 3 copies: pour

aller plus loin dans l'analyse du génotype nous avons mis au point une méthode de quantification des gènes qui permet pour un tout petit fragment chromosomique, souvent même plus petit qu'un gène, de savoir s'il existe en 2 ou en 3 copies chez un individu donné: nous avons ainsi pu analyser au niveau moléculaire l'ADN du chromosome 21. Cette méthode a été préalablement testée dans des expériences avec des séries codées d'individus normaux et d'individus porteurs de trisomie 21 complète: cette méthode a permis de donner 100% de réponses justes à la question: ce fragment d'ADN est-il présent en 2 ou en 3 copies ?

Nous avons pu alors établir une carte des remaniements présents chez les patients porteurs de trisomie 21 partielle. En comparant la présence de tel fragment supplémentaire avec la présence de tel signe clinique nous avons déterminé une région critique pour la trisomie 21: la DCR ou Down syndrome Chromosomal Region (Figure 1).



Nous pensons que la duplication de cette région peut entraîner l'apparition d'au moins 13 signes sur les 24 de la liste étalon. En étendant légèrement la taille de cette région on arrive à une corrélation avec 19 signes sur 24. On peut donc penser que cette région contient un ou des gènes dont la duplication entraîne l'apparition de ces signes.

Ce résultat nous permet de nous concentrer sur cette région d'une taille 20 fois plus petite que le chromosome entier et ne comptant pas plus de 50 gènes. Depuis, 2 groupes américains ont suivi la même stratégie et ont défini une région légèrement plus grande que la nôtre donc un peu moins précise que notre définition mais englobant également la «DCR», et confirmant ainsi nos travaux.

Pour l'instant aucun gène n'a encore été identifié dans cette région. La recherche de gènes s'apparente par le vocabulaire à la chasse ou à la pêche illustrant ainsi le caractère long et difficile de ces études: on parle d'«exon trapping» ou de «cDNA fishing». Dans le cas de la maladie de Huntington il a fallu 4 ans après l'identification de la région impliquée pour découvrir le gène. Dans le cas de la trisomie 21 il sera nécessaire d'isoler tous les gènes de la région critique afin d'étudier leur fonction et leur implication potentielle dans la maladie. C'est l'étape actuelle de la recherche.

J.-M. Delabar
Chercheur CNRS

La carte des gènes du chromosome 21

Il existe à l'heure actuelle 28 gènes clonés dont la localisation sur le chromosome 21 est connue. Le terme « localisation » recouvre en fait plusieurs niveaux de connaissance : il s'agit soit du chromosome entier, soit d'une région du chromosome. En effet, ces dernières années les techniques de localisation se sont affinées et on connaît pour certains gènes les régions du chromosome 21 dans lesquelles ils sont localisés : soit dans les bandes que l'on distingue par les techniques d'analyse du caryotype (comme cela est représenté sur la figure), soit sur des fragments du chromosome que l'on a isolés en le découpant et éventuellement en le clonant dans la levure (chromosomes artificiels : YACs). Ces fragments peuvent alors contenir plusieurs gènes à la fois.

La recherche sur la localisation précise des gènes est importante car elle constitue une des étapes vers l'identification des gènes associés aux maladies génétiques. C'est le cas pour la trisomie 21, comme J.M. Delabar le montre pour la région définie comme « critique » pour cette maladie. C'est le cas aussi pour d'autres pathologies liées à des régions différentes du chromosome 21 : par exemple la sclérose latérale amyotrophique dont le gène est connu et l'épilepsie myoclonique progressive pour laquelle le gène n'est pas encore identifié.

Quels sont les gènes les plus connus et qui sont potentiellement responsables de ces pathologies ? Il faut d'abord rappeler la diversité des fonctions des gènes (protéines de structure, enzymes du métabolisme, protéines inductrices ou inhibitrices d'autres gènes), qui implique que le rôle de chaque gène doit être déterminé par des expériences spécifiques. Des modèles de « surexpression » de ces gènes soit dans des cellules en culture (transfection) soit chez l'animal entier (souris transgéniques) permettent d'analyser la répercussion de cette surexpression sur les diverses fonctions cellulaires et sur le développement de l'animal.

Le gène de la superoxyde dismutase SOD1, est un des premiers étudiés. Cet enzyme intervient dans le métabolisme des radicaux libres, ce qui a conduit à l'hypothèse que sa surexpression pourrait intervenir dans le vieillissement accéléré observé chez les trisomiques 21. Des modèles cellulaires et animaux sont analysés pour disséquer les effets de la surexpression de cet enzyme dans les mécanismes du vieillissement. De plus, la découverte de mutations de la SOD1 dans des formes familiales de la sclérose latérale amyotrophique va conduire au développement de modèles animaux de ces mutations permettant de mieux comprendre le rôle de ce gène.

Le gène de la protéine β amyloïde APP, protéine dont le rôle dans la cellule normale n'est pas encore élucidé, est très étudié depuis qu'il a été trouvé impliqué dans la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, on sait que certaines formes familiales de cette maladie sont liées à une anomalie du gène APP (mutation). De même, la présence en trois copies du gène normal pourrait contribuer au développement de cette maladie parfois observée chez les trisomiques 21 agés. L'obtention et l'étude de modèles animaux sont très importants pour comprendre la maladie d'Alzheimer.

D'autres gènes du chromosome 21 pourraient jouer un rôle dans certains signes souvent rencontrés dans la trisomie 21, par exemple :

- dans les anomalies des fonctions immunitaires : LFA1 chaîne β de la molécule d'adhésion des lymphocytes, MX1 gène induit dans les infections, IFNAR chaîne α du récepteur de l'interféron et CTRF2-4,
- dans la survenue relativement plus fréquente des leucémies : les gènes AML1 (remanié dans leucémies aiguës myéloïdes), les oncogènes ETS2 et ERG,
- dans certaines anomalies du métabolisme : les gènes de la phosphofructokinase PFKL, de la cystathionine β synthase CBS et de la glycinamide ribonucleotide transférase GART,
- dans les problèmes de cataractes : le gène de structure de la chaîne α du cristallin.

En conclusion, si certains gènes du chromosome 21 sont déjà identifiés, nous ne pouvons pas encore associer avec certitude un gène à un trait pathologique de la trisomie 21. Les travaux réalisés avec les gènes SOD1 et APP montrent que la découverte du rôle de chaque gène dans la trisomie 21 représente pour la recherche un investissement de longue durée.

Nicole Créau
Chercheur CNRS

Une femme qui a consacré sa vie aux enfants ayant des anomalies génétiques en particulier la Trisomie 21

Mademoiselle Marie-Odile RETHORE, Professeur de Médecine, membre du Conseil Scientifique de notre Association, a été élue le 31 janvier 1995 à l'Académie de Médecine.

C'est la troisième femme admise dans cette Assemblée. Nous lui adressons nos sincères félicitations.

Ce sont ses travaux cliniques en génétique, spécialement sur la Trisomie 21, qui lui ont valu cette distinction. C'est dire que notre Association se voit ainsi confortée dans son action pour promouvoir un domaine de la recherche qui vient, grâce à elle, d'être consacré.

Un grand nombre de nos adhérents connaissent son dévouement et ont pu apprécier sa grande sensibilité dans l'approche de nos enfants. Nous nous faisons leur porte parole pour la remercier d'avoir consacré sa vie à cette cause.

GLOSSAIRE DE LA TRISOMIE 21

N.B. Ce glossaire a été rédigé pour aider les personnes qui ne sont pas familières avec le vocabulaire utilisé dans les articles scientifiques et médicaux

ADN : Acide desoxyribonucléique contenu dans les gènes qui constitue le matériel génétique de la majorité des organismes.

ARN : Acide ribonucléique.

ARNm (messagers) : ARN portant le message en nucléotides qui sera traduit pour donner les acides aminés constituant les protéines. Il est le produit résultant de la transcription de l'un des deux brins constituant l'ADN.

AUTOSOMES : Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel (la femme a deux chromosomes sexuels X et l'homme a deux chromosomes sexuels l'un X et l'autre Y)

CARDIOPATHIE CONGENITALE : Malformation cardiaque se manifestant dès la naissance.

cDNA : ADN complémentaire de l'ARNm

cDNA fishing : Littéralement « pêche » aux gènes ou aux ADN complémentaires.

CHROMOSOME : Complexe d'ADN associé à d'autres molécules (ARN, protéines en particulier histones) observable sous forme de bâtonnets au cours des divisions cellulaires. Un chromosome donné contient l'information génétique sous forme d'ADN pour un grand nombre de protéines.

CYTOGENETIQUE : Branche de la génétique qui étudie les chromosomes à l'état normal et à l'état pathologique.

DCR : Pour « Down syndrome Chromosomal Region ». Région critique du chromosome 21 sur laquelle sont localisés les gènes responsables des dérèglements constatés chez les porteurs d'une trisomie 21, qu'elle soit « libre » ou « partielle ».

DIPLOÏDE : Ayant un ensemble chromosomique comprenant deux copies de chacun des chromosomes

ENZYME : Protéine ayant comme rôle d'accélérer (catalyser) des réactions chimiques.

EXON : Partie d'un gène correspondant à certains acides aminés d'une protéine.

« **EXON TRAPPING** » : Littéralement « chasse » aux exons.

GENE : Séquence de nucléotides de l'ADN responsable de la synthèse d'une protéine et de ce fait d'un caractère héréditaire. Pour déterminer la séquence d'un gène il faut le « cloner » c'est-à-dire le mettre dans un vecteur qui permettra de réaliser les expériences nécessaires pour en déterminer la séquence en nucléotides.

GENOTYPE : Caractéristique héréditaire d'un organisme définie en fonction du nombre de chromosomes contenus dans chaque cellule de l'espèce (ainsi la cellule humaine contient 46 chromosomes, celle de la souris 40, celle de la drosophile ou mouche 8).

HAPLOÏDE : Ayant un ensemble de chromosomes avec une seule copie de chacun des chromosomes.

MEÏOSE : Division d'un noyau diploïde qui donnera deux cellules filles haploïdes.

MONOGENIQUE : Qui ne concerne qu'un seul gène

MUTATION : Modification dans la constitution d'un organisme ou dans la séquence d'une protéine ou d'un ADN ou d'un ARN.

PHENOTYPE : Aspect physique et caractères observables d'un organisme.

PLURIGENIQUE : Qui concerne plusieurs gènes

SURDOSAGE GENETIQUE : Les gènes normalement présents dans les cellules humaines sont toujours en double exemplaire, l'un provenant de la mère l'autre du père. Il y a surdosage lorsqu'il existe plus de deux exemplaires.

TRANSCRIPTION : Mécanisme par lequel l'ADN donne naissance aux différents ARN dont les ARN messagers.

TRANSGENESE : Technique permettant l'introduction d'un gène étranger par microinjection de ce dernier dans un œuf (oocyte) d'un organisme. L'organisme qui a acquis le matériel génétique étranger est dit alors transgénique ; l'obtention de souris transgéniques surexprimant des gènes du chromosome 21 sera très utile pour la compréhension de la trisomie 21.

TRISOMIE LIBRE : Présence dans les cellules d'un individu de trois chromosomes (au lieu de deux). La présence du troisième chromosome est due à une non disjonction dudit chromosome au moment de la division cellulaire (méiose).

TRISOMIE PARTIELLE : Présence dans les cellules d'un individu de deux chromosomes et d'un fragment surnuméraire d'un troisième.

YAC (Yeast artificial chromosome) : Chromosome « artificiel » reconstitué à partir d'une levure.



La vie de l'association

ELLE SE FAIT CONNAITRE

Toutes mes félicitations pour votre article sur la génétique et la pathologie moléculaire (*L'Express* n° 2265). Mais quel ne fut pas mon étonnement de constater que la trisomie 21 n'y figurait pas! Cette maladie touche 1 naissance sur 600, et on compte 50 000 cas de trisomiques 21 en France! De plus, si cette maladie est chromosomique, il est évident que certains gènes du chromosome 21 y sont impliqués. Si aucun gène spécifiquement impliqué dans la maladie n'est encore connu, la recherche avance très vite dans ce domaine. Et l'on peut penser raisonnablement que, d'ici cinq ans, le ou les gènes particulièrement impliqués dans cette pathologie seront identifiés et caractérisés. (...) La trisomie 21 semble être systématiquement absente de toute manifestation publique d'appel à la générosité des Français. De ce fait, seuls de maigres fonds alimentent la recherche sur cette maladie, première pathologie dans le monde pour laquelle l'origine chromosomique et donc génétique a été prouvée, et ce à l'hôpital Necker, à Paris.

Jacqueline London,
présidente de l'Association pour la recherche sur la trisomie 21
(AFRT), hôpital Necker.
(Article paru dans *L'Express* du 2 février 1995)

Après la parution du Téléfilm... « une fille pas comme les autres » un bandeau télévisé annonçant l'existence de l'AFRT et ses coordonnées a pu être vu par les téléspectateurs dont quelques uns se sont manifestés auprès de l'AFRT.

Nous avons pris contact avec une Association créée récemment? l'Association VALENTIN qui regroupe des parents porteurs de translocations. (VAPPT, 22 Place des 3 Cèdres 95000 CERGY).

UN EXEMPLE DE TRAVAIL PARMI TANT D'AUTRES

Trisomique 21, François Fleury a trouvé à Cormeray un club de football où il se sent chez lui. Sans que son handicap ne constitue une différence insurmontable.

ENTRAIDE - NAISSANCE - HANDICAP

(Association Loi 1901)

Président : Christian Fleury
Vice-président : Dr Bernard Montmasson

Siège social :
8, impasse Belleville - Chitenay - 54.70.43.01
ou
Maternité du Centre Hospitalier
Mail P. Charlot 41016 Blois
54.55.62.40

COURRIER DES LECTEURS

Saint Denis, le 22 janvier 1995

ASSOCIATION FRANCAISE POUR LA
RECHERCHE SUR LA TRISOMIE 21,
Hôpital NECKER Enfants Malades,
149 rue de Sèvres,
75743 PARIS CEDEX 15

Madame la Présidente,

Nous venons d'adhérer à votre Association dont nous avons appris la création dans le journal de l'EDSA (Européen Syndrom Association).

Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance pour l'action que vous avez décidé d'entreprendre dans le domaine de la recherche fondamentale et clinique.

Nous avions un peu l'impression que la trisomie 21 était décidément le parent pauvre dans le domaine de la recherche sur les maladies génétiques, nous voici rassurés.

Nous savons bien que cette maladie n'est pas «guérissable» au sens courant du terme, mais nous ne doutons pas que, le temps aidant les chercheurs auront au moins la possibilité d'en atténuer certaines complications.

Quelques associations s'efforcent de nous aider dans le domaine de la scolarisation, de l'intégration dans la société...mais seule la recherche peut apporter des solutions définitives à certaines difficultés (vieillesse prématurée, déséquilibre hormonal, déficience immunitaire...).

Nous espérons que vous pourrez nous fournir une information régulière sur les acquis progressifs de la science, même lorsqu'ils nous paraissent encore incertains ou déjà connus.

Nous constatons que les médecins non spécialisés ne sont pas encore à même de dispenser aux parents les petits conseils prodigués dans les services spécialisés comme ceux de Necker et qu'une action d'information est très nécessaire dans cette direction.

Vos informations appelleront sans doute des demandes d'explications de la part des parents, mais nous pensons qu'un courrier des lecteurs, même interparental peut avoir un intérêt pour tous, si, comme nous l'espérons, vous avez les moyens matériels pour assurer une telle rubrique.

Par exemple, nous avons été surpris d'apprendre lors de la troisième grossesse, que nous avions un risque très sensiblement plus élevé d'avoir un deuxième trisomique, alors qu'on nous avait expliqué lors de la naissance de notre fille T21 qu'il s'agissait d'un accident parfaitement aléatoire (mère de 30 ans, forme libre et homogène d'après le caryotype).

Ainsi nous avons découvert qu'en plus de l'âge de la mère, il existe d'autres déterminismes.

Existe-t-il des enquêtes épidémiologiques auprès de parents pour cerner les facteurs favorisant « l'accident chromosomique? »

Nous vous renouvelons, Madame la Présidente, nos remerciements pour la création de cette Association à laquelle nous souhaitons longue vie et prospérité et vous prions d'agréer l'expression de notre considération.

Jean Marc et Laurence

COLLOQUES ET CONGRES

Nous avons participé au colloque à l'Institut Pasteur sur le dépistage de la Trisomie 21. A cette occasion nous avons pu présenter l'Association, ses buts et distribuer notre plaquette.

6^{ème} Congrès Mondial sur la Trisomie 21 à Paris du 27 au 30 août 1996.
Le colloque est organisé par FAIT 21, EDSA (European Dow's Syndrome Society)
ainsi que l'AFRT qui a pu y être associée.

Ce congrès s'adresse essentiellement aux familles et devrait rassembler environ 1000 personnes.

Cinq sessions plénières et une vingtaine d'ateliers se tiendront à l'Université de Nanterre qui assure la logistique (amphithéâtre, salles de réunion, restauration).

Dès à présent garder ces dates en mémoire du 27 au 30 août 1996 ce sera l'occasion d'échanges sur tous les domaines avec nos correspondants européens, d'Amérique du Nord et latine. Les enfants trisomiques 21 seront pris en charge et ce sera, nous le pensons, l'occasion de nombreuses rencontres entre nos enfants, les parents, les professionnels de la santé et les scientifiques.

LES INSTANCES DE L'AFRT

Bureau élu le 5 janvier 1995 au sein du Conseil d'administration

Présidente :

Mme LONDON
6, rue César Franck 75015 PARIS
Tel. personnel : 43 06 55 53 - professionnel : 44 49 47 54

Vices Présidentes :

Mme LEROUX
7, rue Porche Fontaine, 94 370 SUCY-EN-BRIE
Tel. personnel : 45 90 49 36 - professionnel : 44 49 51 62
Mme KAMOUN
26, rue de Chartres, 92200 NEUILLY-SUR-SEINE
Tel. : 47 22 80 97
Mme HOHENBERG
51 bis route de la Reine, 92100 BOULOGNE
Tel. : 46 03 09 88

Secrétaire Général :

M. CHASTEL
4, rue Daumesnil, 94300 VINCENNES
Tel. : 43 74 38 97

Trésorière :

Mme PUYO
4, rue Guy de Maupassant, 75116 PARIS
Tel. : 45 04 64 20

Trésorier Adjoint :

M. GUENARD
60, rue de Sèvres, 92100 BOULOGNE
Tel. : 48 25 07 43

Mrs Bergey et Dexpert sont membres du Conseil d'Administration sans faire partie du bureau.

Délégués Régionaux

BRETAGNE : Mme BOLLET
30 rue de Ker Yol Kerlir, 56270 PLOEMEUR
Tel. : 97 82 80 57

PAYS DE LOIRE : Mme BOCENO, *Médecin*
Plâteau Technique, Hôtel Dieu, 44035 NANTES
Tel. : 40 08 40 36

AUVERGNE : M. BOUSQUET
12, Chemin des Barelles, 63119 CHATEAUGAY
Tel. : 73 87 20 73

ALSACE : Mme DOUVIER
22, Amiral Ronach, 67640 FEGERSHEIM
Tel. : 88 64 31 37

PROVENCE : Mme FABRE GRENET
61 Bd. Perier, 13008 MARSEILLE

AQUITAINE : M. MORCH
Lieu dit Cantaloube, 31850 MONDOUZIL
Tel. : 61 84 76 99

MIDI : Mme de TARLE
Mas d'Artaud, 13103 SAINT-ETIENNE-DU-GRES
Tel. : 90 49 03 09

NORD : M. VERLEY, Président UDAPEI
57 rue Pierre Brossolette, 59700 MARQ-EN-BAROEUL
Tel. : 20 72 48 99 et 20 65 19 81

EST : M. DEXPERT, *Médecin*
1 avenue Victor Hugo, 52000 CHAUMONT
Tel. : 25 03 61 40 et 25 30 36 80