

# Nouvelles du Chromosome 21

N° 33

Juin 2021

Éditorial par

Jean-Louis FAURE, vice-président de l'AFRT

Mesdames, Messieurs, chers donateurs,

**Chers toutes et tous,**

À l'heure où nous mettons sous presse ce numéro 33 des Nouvelles du Chromosome 21, l'horizon s'éclaircit. La pandémie de la COVID 19 recule en France, même s'il faut rester prudent, notamment à cause de certains variants du virus. Mais, depuis début 2020, notre société, nos santés, nos manières de vivre et de travailler ont été sérieusement perturbées. Le fonctionnement associatif de l'AFRT aussi a été ralenti. Le 15<sup>ème</sup> colloque, programmé pour les 20 et 21 mars 2020, a dû être annulé 4 jours avant son ouverture. Mais nous avons tenu à assurer la continuité de nos actions et à organiser notre 16<sup>ème</sup> colloque, à l'occasion de la Journée Mondiale de la Trisomie 21, les 19 et 20 mars 2021, en nous adaptant aux circonstances.

Le colloque a eu lieu en visio-conférence avec le support logistique du site Diderot de l'Université de Paris. Nous remercions l'UFR Sciences du vivant, et tout particulièrement le Professeur Nathalie JANDEL, pour leur aide. Cette année, à cause de la pandémie et des contraintes de calendrier, la consultation des associations partenaires habituelles a été réduite ; nous le regrettons. Cette nouvelle formule a été une réussite. 160 personnes se sont inscrites, dont de nombreux nouveaux participants, certains de pays étrangers. Il y avait pour chaque session environ 90 connexions, les questions ont été nombreuses et les débats animés.

Le contenu s'imposait, la pandémie nous rappelant avec force qu'il faut porter une grande attention à la santé et à la recherche médicale. Dans sa vidéo d'introduction au colloque, Sophie CLUZEL, Secrétaire d'Etat auprès du Premier Ministre, chargée des personnes handicapées, a souligné l'importance de ces thèmes qui ont ensuite été décortiqués au cours de trois demi-journées, intitulées respectivement : « accès aux soins et suivi médical », « nouveaux outils pour comprendre la trisomie 21 », « les personnes avec trisomie 21 face à la pandémie COVID 19 ».

Ce numéro 33 des Nouvelles du chromosome 21 est entièrement consacré au compte-rendu du colloque. Les interventions furent très riches. Traitant de questions d'actualité, elles apportèrent sur plusieurs sujets des informations nouvelles. En simplifiant à l'extrême, nous retiendrons trois enseignements importants.

Sur la question centrale de l'accès aux soins et du suivi médical des personnes handicapées, quel que soit le handicap, la stratégie qui se met en place est de développer toute la panoplie

des démarches : priorité à l'intégration dans le droit commun des prises en charge, notamment pour les soins courants, ce qui exige l'adaptation et l'accessibilité des structures sanitaires ; développement de consultations dédiées pour les prises en charge spécialisées imposées par les spécificités des handicaps ; mobilisation des établissements médico-sociaux sur les questions de santé, trop souvent ignorées, avec déplacement éventuel des soins chez eux pour les personnes dépendantes ; organisation de parcours locaux de santé.

Un champ de recherche nouveau, avec des propositions concernant la trisomie 21, apparaît. Après les souris et les rats, qui constituent depuis longtemps des modèles privilégiés pour comprendre les origines génétiques et les mécanismes sous-jacents des maladies ; de nouveaux outils, développés à partir des cellules souches pluripotentes humaines (IPS), suscitent beaucoup d'espoirs. Ces systèmes cellulaires complexes en trois dimensions, appelés organoïdes, récapitulant partiellement l'activité physiologique et fonctionnelle d'organes humains comme le cerveau, devraient permettre de mieux comprendre les pathologies humaines, dont la trisomie 21.

En ce qui concerne l'impact de la COVID 19 sur les personnes avec trisomie 21, plusieurs études de grande ampleur ont montré que cette population présente un risque fortement accru de développer des formes sévères, donc d'être hospitalisées, voire de décéder. En effet, plusieurs facteurs de risques, présents chez ces personnes, les fragilisent face à la maladie. Allant plus loin, une piste de recherche, développée par le Dr Paul BASTARD et son équipe à l'Institut Imagine, évoque la possibilité d'une prédisposition liée à la présence d'auto-anticorps anti-interféron (IFN) de type 1. L'AFRT accompagnera **ces chercheurs**. Face à cette situation, tous les orateurs ont conseillé la vaccination des personnes avec trisomie 21. En sus de ces aspects médicaux, les contraintes imposées par la pandémie ont eu un impact sur les conditions de vie de ces personnes, ce qui peut entraîner des troubles psychologiques auxquels il faut porter une grande attention.

En vous souhaitant une bonne lecture et en vous incitant à aller sur le site de l'AFRT pour trouver plus d'informations, nous espérons que, vous et vos enfants, vous pourrez retrouver une vie plus normale et passer un bon été.



Association Française  
pour la Recherche  
sur la Trisomie 21  
[www.afrt.fr](http://www.afrt.fr)

## **COMPTE RENDU DU COLLOQUE JMT21 DES 19 ET 20 MARS 2021** **par Jean-Louis FAURE, Jacqueline LONDON, Jean-Marc RICHARD**

À cause de la pandémie, le colloque programmé pour les 20 et 21 mars 2020 a dû être annulé quelques jours avant sa tenue. Organisé par l'AFRT et plusieurs associations partenaires, il devait se tenir à Paris, à l'Université de Paris site Diderot. Sous le titre « Notre santé et notre vie quotidienne », il comportait à la fois de nombreuses interventions sur les thèmes « santé et recherche » et « inclusion et vie quotidienne » et plusieurs ateliers permettant aux personnes avec T21 de participer activement.

La poursuite de la pandémie et les mesures de confinement ont changé les conditions d'élaboration et d'organisation du colloque 2021. La démarche habituelle de collaboration avec les autres associations pour élaborer le programme n'a pas pu être mise en œuvre. Le colloque a eu lieu en visio-conférence avec le support logistique du site Diderot de l'Université de Paris, que nous remercions vivement, notamment le professeur Nathalie JANEL. La pandémie due au coronavirus rappelant avec force qu'il faut porter une grande attention à la santé et à la recherche médicale, le programme a été resserré et centré sur les questions « santé et recherche », avec un focus important sur la COVID 19. Certaines interventions prévues pour le colloque 2020 ont été conservées mais, en raison de l'actualité, la plupart des interventions ont porté sur des sujets nouveaux.

Sur le plan technique, le colloque a été globalement une réussite. Les intervenants n'ont pas rencontré de problèmes pour présenter leurs exposés et leurs documents-supports. Les participants ont pu, en temps réel, transmettre par le « chat » des questions que le modérateur rassemblait et posait au conférencier et des débats ont pu avoir lieu entre intervenants. Près de 160 personnes se sont inscrites et il y avait pour chaque session environ 90 connexions. Se sont connectées des personnes du Canada, de Belgique, de Tunisie, du Congo, d'Allemagne, que nous remercions.

### **Vendredi 19 mars 2021 après-midi** **Allocutions d'ouverture**

**Valérie SERRE**, Directrice de l'UFR Sciences du vivant de l'Université de Paris, accueille le colloque. Elle présente cette UFR qui assure la majeure partie de la formation et de la recherche en sciences de la vie de l'Université de Paris. Quelques chiffres permettent d'en mesurer l'importance : 2000 étudiants par an, 160 enseignants chercheurs, 380 chercheurs, 245 autres personnels (techniciens, ingénieurs, administratifs), 430 doctorants, 18 structures de recherches dont l'UMR « Biologie fonctionnelle et adaptative », qui a participé à l'organisation du colloque.

**Jacques COSTILS**, Président de l'AFRT, accueille les participants. Il rappelle les ambitions de l'AFRT et les objectifs de la Journée Mondiale.

**Sophie CLUZEL**, Secrétaire d'Etat auprès du Premier Ministre, chargée des personnes handicapées, introduit le colloque dans une vidéo. Elle précise qu'il y a entre 50 000 et 60 000 personnes avec T21 en France. Elle salue le travail fait par l'AFRT. Elle insiste sur le sujet central que constituent l'accès aux soins et le suivi médical. Ceci concerne bien sûr les

hôpitaux sous différents aspects (accueil, accessibilité, formation des équipes, consultations spécialisées) mais aussi les établissements et services médico-sociaux (ESMS), dans lesquels elle s'engage à renforcer les bilans de santé. Elle souligne aussi le rôle fondamental de la recherche et cite la préoccupation de l'accompagnement du vieillissement. En ce qui concerne la COVID 19, elle précise que les personnes avec T21 constituent un public prioritaire pour la vaccination car elles présentent des risques accrus d'hospitalisation (4 fois plus) et de décès (10 fois plus). Enfin, elle rappelle le combat de longue haleine à mener pour ne pas réduire ces personnes à leur handicap, faire tomber les préjugés et évoluer les regards.

## **Accès aux soins et suivi médical**

**Véronique GHADI**, Directrice de la qualité de l'accompagnement social et médico-social à la Haute Autorité de Santé (HAS), traite de la question générale de l'accès aux soins des personnes handicapées, quel que soit le handicap, sous le titre « Accès aux soins des personnes en situation de handicap : difficultés et voies d'amélioration ».

Tout d'abord, elle retrace l'évolution de la situation en France sur ce sujet. La connaissance des problèmes d'accès aux soins courants est restée longtemps lacunaire par manque de données. Depuis une dizaine d'années, des enquêtes, des auditions publiques (HAS), des rapports ont fait progresser à la fois cette connaissance et la prise de conscience de l'ampleur des problèmes et des progrès à faire. Il faut notamment signaler le rapport de Pascal JACOB en 2013 et les rapports de Philippe DENORMANDIE en 2018-2019. Ces rapports soulignent les difficultés rencontrées par les personnes en situation de handicap et indiquent de nombreux axes sur lesquels il faut progresser : meilleure connaissance du handicap par les personnels de santé, prise en compte des aidants familiaux, valorisation du travail des professionnels du secteur médico-social, partenariat entre les secteurs sanitaires et médico-sociaux, accompagnement par les ESMS dans les parcours de santé, réduction de l'hétérogénéité selon les territoires, prise en compte du vieillissement...

Ensuite, elle signale qu'une mission nouvelle s'impose sur un point particulier : celui d'un meilleur accès aux aides techniques. Ceci implique d'agir sur plusieurs leviers : renforcer l'évaluation des besoins, s'assurer de la personnalisation et de l'accompagnement dans la durée, faire évoluer le financement (articulation PCH-assurance maladie), garantir une bonne qualité du matériel et des services de distribution (référentiel de certification), améliorer la gouvernance sur le sujet, développer la recherche et l'innovation.

Enfin, Véronique GHADI souligne que, malheureusement, des freins persistent dans le domaine des pratiques professionnelles. La méconnaissance des professionnels de santé sur le handicap rend difficile l'évaluation des besoins en santé des personnes concernées et la mobilisation des professionnels du secteur médico-social sur les questions de santé est insuffisante. L'amélioration des pratiques sur ce sujet doit s'inscrire dans le cadre conceptuel de la promotion de la santé : « prévenir, dépister, guérir ». Plusieurs préoccupations devraient être prises en compte: développer l'éducation à la santé en s'appuyant sur le « pouvoir d'agir » de la personne, évaluer les besoins et attentes de la personne pour proposer des modalités d'accès à la santé plus adaptées, promouvoir une

approche écologique en interrogeant toutes les dimensions du parcours de vie, s'appuyer sur les proches et les aidants. Dans ce contexte, la HAS centre ses efforts sur les pratiques professionnelles en utilisant deux leviers. D'une part, elle publie des guides méthodologiques et des recommandations. D'autre part, elle s'engage dans la mise au point de référentiels-qualité des établissements de santé et des ESMS et dans l'évaluation des ESMS et leur certification.

**Damien SANLAVILLE**, Professeur au CHU de Lyon, présente, sous le titre « Les nouvelles recommandations françaises de suivi médical des personnes avec T21 », le « Protocole National de Diagnostics et de Soins » (PNDS) sur la T21.

Tout d'abord, il rappelle quelques chiffres actuels concernant les personnes avec T21. À la suite du développement du diagnostic en période prénatale, le taux des naissances avec T21 en France est de l'ordre de 1/2000. La T21 est ainsi devenue une maladie rare. Le nombre de personnes avec T21 est estimé à 50 000. Ces personnes présentent souvent des comorbidités. Le rôle du médecin traitant est important.

La HAS souhaite, pour les maladies rares, la rédaction de référentiels de bonnes pratiques, appelés PNDS, dont l'objectif est d'explicitier, pour les professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée.

Dans ce contexte, la filière de santé Anomalies du Développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares (AnDDI-Rares), en collaboration avec des spécialistes d'autres filières, a rédigé un PNDS sur la T21. Il a fallu un peu plus de 3 ans en mobilisant 28 rédacteurs et autant de relecteurs pour finaliser ces recommandations. Une revue complète de la littérature scientifique a été faite et 1244 publications sont citées.

Le PNDS sur la T21 est un document de 191 pages, destiné aux médecins, qui traite du diagnostic, des prises en charges médicales et paramédicales, du suivi médical et paramédical. Il présente également des arbres décisionnels et des tableaux de suivi clinique et biologique. Il comporte 17 chapitres médicaux et 4 chapitres paramédicaux. Une fiche synthétique destinée aux médecins généralistes a été élaborée. Il est précisé qu'il y a des consultations à faire chaque année, ce qui correspond à des bilans annuels.

**René JACOB-VESTLING**, médecin, Directeur médical de l'association DELOS APEI 78, décrit un projet local de consultation somatique dédiée aux personnes en situation de handicap. Ce projet vise à créer une offre nouvelle pour 2 départements. Porté par l'association DELOS APEI 78, associée au GHT NOVO, il a été déposé auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Le contenu de la consultation, qui pourra s'étaler sur une journée, les partenariats noués, notamment avec l'hôpital, sont présentés. Il est signalé que ce projet demande un budget dédié et que cet aspect « financement » constitue un problème majeur.

La **discussion générale** concernant ces 3 interventions porte essentiellement sur 3 points.

Le « désintérêt » du secteur médico-social pour la santé fait l'objet de plusieurs

interventions. Dénoncé vigoureusement par certains participants, il est contesté tout aussi vigoureusement par d'autres.

Dans le domaine de l'organisation des soins, des questions sont posées sur l'articulation d'une part entre la prise en charge de droit commun et les consultations spécialisées ; d'autre part entre les démarches « aller à l'hôpital » et « faire venir les soins dans les ESMS ». Véronique GHADI répond que c'est toute la panoplie qu'il faut développer. La priorité affichée pour la prise en charge des soins, notamment des soins courants, est clairement l'intégration dans le droit commun, ce qui implique amélioration de l'accessibilité et adaptation des structures sanitaires. Mais il existe des aspects spécialisés qui exigent une prise en charge par des consultations dédiées, qui doivent être développés. De même, il existe des cas, notamment celui des personnes dépendantes, où il faut organiser le déplacement des soins pour venir auprès d'elles dans les ESMS. Véronique GHADI ajoute que l'organisation des parcours locaux de santé va dans le bon sens car une fluidification de ces parcours est nécessaire.

Concernant le PNDS sur la T21, les participants insistent pour qu'un gros effort soit fait en vue d'en assurer une bonne diffusion. Il est publié sous l'égide de la HAS. Sa diffusion est gratuite. Il n'est pas destiné aux parents, mais ceux-ci ont certainement un rôle à jouer pour faire connaître son existence. Il est ainsi suggéré que des tableaux synthétiques soient diffusés aux parents qui pourraient les utiliser pour dialoguer avec les médecins traitants. En allant plus loin, il est suggéré que soit élaboré un produit dérivé du PNDS sous la forme d'un livret de suivi médical allégé et largement diffusé, en phase avec le PNDS.

**Samedi 20 mars 2021 - 10h-12h30**

### **Nouveaux outils pour mieux comprendre la trisomie 21**

**Yann HERAULT**, Directeur de recherche CNRS à l'Institut de biologie moléculaire de l'Université de Strasbourg, répond à la question « Que nous apprennent les souris et les rats ? ». Les rongeurs présentent une similitude frappante avec les humains du fait de leur anatomie, leur physiologie et leur génétique. La comparaison des génomes a montré que près de 95% du génome des souris est identique au nôtre. Les rongeurs constituent donc depuis longtemps des modèles animaux pour la recherche sur les maladies humaines : compréhension du rôle des gènes, mécanismes sous-jacents des maladies, évaluation d'approches thérapeutiques.

Le chromosome 21 n'existe pas chez la souris, mais une grande partie des gènes qui le constituent se retrouve sur 3 chromosomes de la souris, essentiellement le chromosome 16, mais aussi les chromosomes 17 et 10. Par des manipulations génétiques, les chercheurs sont parvenus à créer différents modèles de «souris trisomiques» exprimant une copie supplémentaire de certains gènes similaires à ceux du chromosome 21 humain. Ils disposent ainsi de lignées d'animaux de plusieurs types, qu'ils utilisent et qu'ils combinent même entre eux et aussi avec des modèles plus simples pour comprendre l'importance de tel ou tel gène comme APP, CBS, Dyrk1A. De nombreuses expériences sont réalisées sur la mémoire, les comportements sociaux, les apprentissages, le vieillissement de ces souris. Des

approches thérapeutiques sont testées pour essayer des médicaments candidats. Cette démarche a permis de franchir des étapes importantes dans la compréhension de la trisomie 21. Bien des sujets restent à explorer, comme la compréhension des comorbidités liées à cette pathologie.

**Frank YATES**, enseignant-chercheur, professeur à l'Ecole Sup'Biotech et chercheur dans un laboratoire partenarial Sup'Biotech / CEA sur les cellules souches, nous projette dans une voie de recherche nouvelle par son intervention intitulée : « Des mini-cerveaux pour modéliser les maladies neurodégénératives ? ». Rappelant que les humains sont des organismes multicellulaires avec 78 organes et 37 000 milliards de cellules, il nous apprend qu'il existe, dans la moelle osseuse, des cellules bien cachées, qui sont fondamentales : les cellules souches. Celles-ci vont connaître un processus de différenciation pour devenir des cellules différenciées. Elles sont rares et difficiles à identifier et à cultiver.

En 2007, le Professeur S. YAMANAKA a montré qu'en partant des cellules d'un patient, par exemple des cellules de peau, on peut faire de la déprogrammation cellulaire et produire des cellules souches pluripotentes (IPS) qui, après, se différencieront en différentes lignées cellulaires en fonction des milieux de culture. Ces cellules souches pluripotentes humaines « induites », découvertes en 1998 et redécouvertes en 2007, sont capables de s'auto-organiser : elles s'agrègent, s'auto-assemblent, s'auto-contrôlent. Ainsi, à partir des IPS, on peut développer des systèmes cellulaires complexes en trois dimensions, appelés organoïdes. Ils peuvent être de types différents : intestinaux, cérébraux, etc. Les organoïdes cérébraux récapitulent partiellement l'activité physiologique et fonctionnelle d'un cerveau. Ce sont des modèles, des « mini-cerveaux ».

Le domaine des organoïdes humains s'est développé très rapidement ces dernières années. On sait les fabriquer mais leur tridimensionnalité les rend complexes à analyser. Ils posent un défi à l'imagerie médicale et requièrent le recours à l'intelligence artificielle, le but étant de les utiliser pour mieux comprendre les pathologies humaines. Ainsi, on sait fabriquer des « mini-cerveaux », mais on ne sait pas encore si on peut les utiliser pour modéliser les maladies neurodégénératives. Dans cette ligne, comme l'explique le Professeur François VIALARD dans le numéro 32 des « Nouvelles du chromosome 21 », une recherche démarre, avec le soutien de l'AFRT, pour reprogrammer des cellules amniotiques en cellules IPS permettant d'obtenir des mini-cerveaux porteurs de trisomie 21, dans le but de mieux comprendre cette pathologie et les phénomènes associés à la neurodégénérescence ainsi que d'identifier des candidats médicaments.

**Nathalie JANEL**, Docteur en biologie, Professeur à l'Université de Paris, UFR Sciences du vivant, intervient sur « Pharmacologie et trisomie 21 : outils pour des essais cliniques ». La pharmacologie est l'étude des médicaments et de leurs interactions avec les organismes vivants. On distingue la pharmacodynamique, qui étudie l'action du médicament sur l'organisme et la pharmacocinétique, qui étudie l'action de l'organisme sur le médicament. Peu d'études existent sur ces deux aspects en cas de trisomie 21.

Les personnes avec trisomie peuvent être affectées par différentes autres pathologies comme la population générale, voire plus fréquemment qu'elle pour certaines maladies. Ces pathologies bénéficient de traitements. Outre la vigilance envers les risques d'effets secondaires, une question, qui relève de la pharmacocinétique, est : le fonctionnement du médicament administré à l'organisme est-il modifié par la trisomie ? Le principe actif connaît plusieurs étapes allant de l'absorption à l'élimination. Il s'avère que certaines pathologies associées à la trisomie 21, comme la maladie cœliaque, peuvent modifier l'absorption et l'efficacité des médicaments. Dans le processus d'élimination, la fonction hépatique joue un rôle fondamental. Des recherches ont été menées sur cette fonction à l'aide d'un modèle de souris surexprimant le gène *Dyrk1A*. Il s'avère que la fonction n'est pas altérée chez cette souris, voire-même que la surexpression du gène aurait un effet bénéfique. Ce modèle de souris a aussi été utilisé pour des essais pré-cliniques d'un traitement à base de thé vert afin de vérifier que celui-ci n'a pas d'effet néfaste sur la fonction hépatique.

### **Samedi 20 mars 2021 après-midi** **Les personnes avec T21 face à pandémie COVID-19**

**Jacqueline LONDON** présente des données sur le virus SARS Covid-19, sa constitution avec ses différentes protéines et surtout la protéine S (pour Spike), le mode d'infection, les différentes étapes de l'infection dans la population générale ainsi que les différents aspects des défenses immunitaires tant au niveau production des anticorps qu'au niveau de l'immunité cellulaire. Elle présente aussi les mutations concernant les variants anglais et sud-africain. Lorsque la réponse immunitaire est adaptée, tout se passe sans problème chez la personne infectée mais lorsque la réponse immunitaire s'emballe, il y a une hyper-inflammation qui provoque des difficultés respiratoires. Elle présente plusieurs études internationales publiées au cours du premier trimestre 2020 concernant les facteurs de risque dans la population générale mais aussi des études montrant que certains enfants, même très jeunes, peuvent être affectés et être hospitalisés. Les principaux facteurs de risque dans la population générale adulte sont : l'obésité, le diabète, l'épilepsie, les problèmes pulmonaires, l'hypertension et la maladie d'Alzheimer. De plus, les hommes sont plus touchés que les femmes.

Jacqueline London continue son exposé avec les facteurs de risques pour la population avec trisomie 21 et a présenté les études qui, en Angleterre et en France, ont montré que les personnes avec trisomie 21 représentaient une population avec un risque accru de maladie sévère due au COVID-19. Quatre niveaux sont concernés par cette plus grande susceptibilité des personnes avec trisomie 21 :

- a) Les comorbidités comme dans la population générale (obésité, diabète, maladie d'Alzheimer et vieillissement précoce) ;
- b) La plus grande sensibilité aux infections respiratoires (virus de la grippe et virus syncytial qui est l'agent des pneumonies) ;
- c) Les réponses faibles (innée, adaptative humorale et cellulaire) du système immunitaire ;

- d) Les gènes du chromosome 21 en 3 exemplaires : l'un (TMPRSS2) est impliqué dans l'entrée du virus et 4 gènes du chromosome 21 sont des récepteurs aux interférons (IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2, IL10RB).

En conclusion, Jacqueline London souligne que lors de la deuxième vague, la prise en charge des malades a été bien meilleure. Elle souligne aussi que les vaccins, s'ils protègent contre les formes graves, n'empêchent pas la contamination par les variants même si elle semble plus faible, et que les gestes barrière demeurent donc indispensables.

**Anne-Sophie REBILLAT** médecin, responsable de la consultation de gériatrie à l'Institut Jérôme Lejeune donne un tableau des divers aspects du vieillissement précoce des personnes avec T21 en partant de la définition du vieillissement qui est : « l'affaiblissement naturel des facultés physiques et psychiques dû à l'âge ». Dans le cas de la trisomie 21, le vieillissement est plus précoce que dans la population générale et est souvent accompagné de particularités dont le déclin cognitif, la perte d'autonomie mais aussi des risques particuliers tels que des cataractes et des surdités (plus précoces que dans la population générale), des anomalies thyroïdiennes, des épilepsies et surtout des troubles neurocognitifs de type Alzheimer.

En Europe, 40 % des sujets T21 sont âgés de plus de 40 ans et par conséquent, une vraie prise en charge précoce de ces troubles est indispensable.

Elle souligne certains aspects concernant la maladie d'Alzheimer et montré comment, même en l'absence de médicaments, le dépistage le plus précoce possible des signes précurseurs de la maladie est particulièrement important ainsi que le rôle essentiel de la coordination des soins et la formation des aidants familiaux et professionnels. En effet si dans la population générale l'incidence de la MA est de 4% après 60 ans et de 15% après 80 ans, dans la population avec trisomie 21 elle est de 9% entre 40 et 50 ans et de 80% après 60 ans. D'où l'importance de développer la clinique et la recherche pour cette population particulière. Elle présente l'étude TriAL21 réalisée à l'Institut Jérôme Lejeune sur une cohorte de 200 patients adultes porteurs de trisomie 21 âgés d'au moins 35 ans à risque de maladie d'Alzheimer avec comme objectif d'identifier des facteurs prédictifs influençant l'âge d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cette étude fait partie d'une étude internationale Horizon 21 regroupant 8 centres en Europe qui étudieront les aspects génétiques, neurophysiologiques, d'imagerie cérébrale et de marqueurs par ponction lombaire. Elle souligne que les apnées du sommeil, très présentes chez les personnes avec T21, sont un des facteurs du vieillissement cognitif, modifiable par une prise en charge par une ventilation à pression positive nocturne (PPC) ainsi que des règles d'hygiène, en particulier liées à l'obésité.

Dans la dernière partie de son exposé, à la demande des organisateurs de l'AFRT compte tenu de sa participation à l'étude internationale pilotée par T21RS, elle rappelle l'impact de la pandémie chez les personnes avec T21 et les facteurs de risques liés aux cas graves qui sont principalement le vieillissement, l'obésité et la maladie d'Alzheimer.

Après avoir donné quelques exemples de cas concrets liés au COVID-19, elle souligne l'importance pour les cliniciens d'être extrêmement vigilants avec leurs patients ayant une



Déficience Intellectuelle (DI) et de rechercher une éventuelle maladie COVID-19 en cas de changement inhabituel de comportement dans le contexte de la pandémie. Il est nécessaire aussi de suivre attentivement les personnes infectées au fil du temps même si elles ne présentaient que des symptômes bénins. Mais elle souligne qu'il ne faut pas être alarmiste car de très nombreuses personnes avec T21 ont été asymptomatiques ou ont eu très peu de signes cliniques.

Sa conclusion est : **Aidez vos patients à se faire vacciner et faites-vous vacciner !**

**Paul BASTARD**, médecin, et **Quentin PHILIPPOT**, membres du laboratoire du Professeur L. CASANOVA à l'Institut Imagine, Hôpital Necker, Paris, nous exposent les recherches actuelles pour comprendre l'extrême variabilité de sensibilité des personnes vis-à-vis de la COVID-19 qui, pour la grande majorité d'entre elles font des formes asymptomatiques ou peu graves mais dont un petit pourcentage fait des formes graves voire mortelles. Des études internationales sur environ 10 000 personnes dans 600 centres dans le monde ont montré que les personnes ayant un risque de formes graves ont des auto-anticorps anti-interféron de type I. Les interférons (abrégiés IFN) sont des glycoprotéines de la famille des cytokines qui contrôlent le système immunitaire. Les IFN de type I (ceux qui nous intéressent ici) activent de nombreux gènes nommés ISG (*interféron-stimulated genes*), qui assurent une réponse antivirale complète ciblant toutes les étapes des cycles de réplication (multiplication) des virus. Ils sont donc impliqués dans l'immunité innée antivirale et sont présents dans toutes les cellules de l'organisme en particulier pulmonaires ; la présence d'auto-anticorps contre l'interféron de type I chez une personne l'empêche de faire une réponse antivirale appropriée et la prédispose à faire une pneumopathie sévère après infection par le SARS-CoV-2. De plus ces molécules d'interféron de type 1 se lient tous à un récepteur nommé IFNAR. Sur 987 patients hospitalisés pour forme pulmonaire grave, ces auto-anticorps étaient présents avant l'infection chez 10,2% patients testés et étaient absents chez les individus présentant une infection asymptomatique ou légère par le SARS-CoV-2. Ces résultats publiés (Zhang Q, et al. Science 2020 ; Bastard P, et al. Science 2020) ont conduit à faire désormais le dépistage systématique des auto-anticorps anti-IFN.

Ces résultats fournissent peut-être une explication à la présence de formes plus sévères de la COVID 19 chez les personnes avec trisomie 21. En effet, celles-ci présentent souvent des taux d'interférons élevés, possiblement dû à la surexpression du récepteur (IFNAR1) des interférons sur le chromosome 21. Les personnes avec une trisomie 21 ont une immunité cellulaire diminuée et pour certains présentent de l'auto-immunité.

Les auteurs souhaitent donc savoir si les personnes avec T21 (ayant fait une infection virale sévère ou une maladie auto-immune telle que le diabète de type I ou la thyroïdite), pourraient être porteuses d'auto-anticorps anti-interférons de type I, en comparaison avec la population générale et d'autres patients avec trisomie 21 qui n'auraient pas fait d'infections virales ou de maladie auto-immune.

**Odile LAUNAY**, de l'Hôpital Cochin AP-HP, membre du comité scientifique vaccin Covid-19 et coordinatrice du centre de vaccinologie retrace le développement, « à la vitesse de

l'éclair » des vaccins contre la COVID 19. En décembre 2019, l'OMS déclarait la survenue d'une pandémie d'origine inconnue. En janvier 2020, la séquence du virus responsable de la pandémie était obtenue. Grâce à cette séquence, un vaccin ARN messenger, le premier du genre était obtenu par la société Pfizer/BioNTech avec des essais de phase 3 dès novembre 2020 et l'autorisation de mise sur le marché était confirmée en décembre 2020. Début décembre, débutait la vaccination au Royaume Uni et en Europe. En janvier 2021, deux autres vaccins obtenaient leur mise sur le marché, le vaccin Moderna qui est aussi un vaccin ARNm et le vaccin AstraZeneca qui est un vaccin conventionnel (virus inactivé dans un vecteur adénovirus) et en mars 2021, l'autre vaccin conventionnel Janssen J&J. À la date du 15 mars 2021, il y a 13 vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché et 18 vaccins en phase 3 c'est-à-dire la dernière avant l'autorisation. Ce délai extrêmement court dans l'accès à des vaccins est dû à plusieurs facteurs dont les principaux sont : la technologie des vaccins ARN messenger prête dans le cadre de recherches en vue d'épidémies virales futures, l'effort industriel et financier sans précédent, les cohortes de volontaires pour tester la validité des vaccins.

Le Dr Odile LAUNAY présente de façon simple et colorée les différents types de vaccins ainsi que les caractéristiques des 13 vaccins autorisés dans le monde au 1<sup>er</sup> mars 2021. Concernant la vaccination, elle a donné un tableau des personnes vaccinées dans plusieurs pays par rapport à leurs populations respectives au 1<sup>er</sup> mars 2021 ainsi que l'état de la vaccination en France à la date du 15 mars. En France, 4 vaccins sont autorisés (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca Oxford, Janssen J&J), un est en cours d'autorisation (Spoutnik) et 3 ne sont pas encore soumis à la date du 15 mars. Elle a donné plusieurs résultats de publications scientifiques concernant la vaccination en Israël et en Écosse, la protection des personnes après vaccination et en particulier de celles qui ont eu un épisode de la maladie, pour lesquelles la protection par suite de la vaccination est plus rapide et plus efficace. Par ailleurs en présentant le variant anglais (B.1.1.7) et le sud-africain (B.1.3.5), elle donne les résultats d'une publication sur l'efficacité, tout à fait satisfaisante, des différents vaccins sur ces variants.

Elle présente enfin le projet de recherche en France ANRS CO25COV POPART en soulignant que les recherches seront faites d'une part en population générale, d'autre part pour certaines populations particulières telles que les personnes immunodéprimées ou atteintes d'obésité ou de diabète. L'objectif principal est d'évaluer de manière standardisée dans chaque cohorte la réponse immunitaire humorale à la vaccination COVID-19 à 1, 6, 12 et 24 mois après la vaccination COVID-19.

La trisomie 21, n'en faisant à l'époque pas partie, une action complémentaire a été depuis soumise à leur conseil scientifique mais l'inclusion des personnes avec trisomie 21 ne peut se faire pour des raisons complexes.

**Michel TILL**, médecin, responsable de la consultation T21 à l'Hôpital St Luc-St Joseph de Lyon, présente l'évolution constatée depuis la pandémie : une chute de la fréquentation due aux restrictions et à la peur de la contagion ; une interrogation sur les risques encourus par les personnes avec T21 liés soit à la trisomie soit aux comorbidités fréquemment associées ;

le vécu des restrictions, avec la fermeture des lieux de loisirs et la mise en veilleuse de la vie sociale, avec comme conséquence des troubles psychologiques souvent sévères ; enfin, dans les cas graves, les difficultés de communication entre les malades avec T21 et les équipes de réanimation devant mettre en place des protocoles agressifs.

**René JACOB-VESTLING**, médecin, directeur médical de l'association Delos-Apei78, fait le bilan de ses entretiens avec des personnes avec T21 ou troubles de la sphère autistique au cours des dernières périodes de confinement. Il confirme les observations de l'orateur précédent et ajoute celles relatives aux personnes en établissement. Les retours en famille pendant les week-ends ont été parfois suspendus. À l'inverse, des services ont dû fermer et certains résidents sont restés à la charge de leurs proches pendant plusieurs semaines. Ces changements de situation, ajoutés à l'interruption de la plupart des activités sportives ou ludiques, ont provoqué des troubles parfois sérieux. Le dévouement des équipes des établissements a été en général exemplaire, même si, ici ou là, le remplacement du personnel malade ou défaillant n'a pas été facile.

### **Vie de l'Association**

Depuis le début de la COVID-19, l'association tourne au ralenti. Comme vous le savez, nous militons également pour l'ouverture d'antennes sur le territoire, ce qui permet un rapprochement avec les collectivités mais aussi avec des personnes autres que les personnes concernées. C'est ainsi qu'a été créée l'antenne départementale des Yvelines qui nous permet d'obtenir des subventions communales, d'avoir des bénévoles non concernés par la Trisomie 21 et de se rapprocher des familles de personnes T21. Cela permet également à ces personnes d'avoir une autre vision, d'organiser des moments de convivialité. Comme vous le savez, l'AFRT 78 que préside Christian LECOCQ a, en 7 années, permis d'organiser bon nombre de ces moments de rencontre comme lors de l'Opération « Les Boucles du Cœur » organisé par Carrefour avant l'arrivée de la COVID, qui nous a permis de collecter, lors des 2 éditions, la somme de 5 000 euros environ. Nous avons pu, cette année 2021, organiser la vente du muguet qui, par le froid, était rare dans les Yvelines, et nous organisons un repas le dimanche 7 novembre 2021 à midi en présence du maire de la ville, avec tombola.

Merci à ces personnes bénévoles qui ont permis à l'AFRT 78 de faire un bénéfice de 282 euros en 3 heures de présence, une annonce sur Facebook a fait venir des personnes de villes voisines, merci également à elles. Si vous souhaitez créer une antenne de l'AFRT, nous serions ravis de vous accompagner. Nous vous incitons aussi à devenir membre de l'AFRT, nous vous accueillerons avec plaisir, nous avons besoin de renouvellement.

Merci de nous joindre !  
Jacques COSTILS



# Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21

## Conseil d'Administration

Marie-Thérèse BIDJECK	Jacques COSTILS	Claudette DAGUIN	Daniel DAGUIN
Agnès DUGUET	Jean Louis FAURE	Salomé HERSZBERG	Christian LECOCQ
Jacqueline LONDON	Jean-Marc RICHARD		

## Bureau

Président	Vice-président	Vice-présidente	Vice-Président
Jacques COSTILS	Jean-Louis FAURE	Jacqueline LONDON	Jean-Marc RICHARD
☎ 06.81.80.80 95	☎ 06.81.62.31.51	☎ 06.77.78.01.66	☎ 06.09.92.67.30
<a href="mailto:afrt.jcostils@orange.fr">afrt.jcostils@orange.fr</a>	<a href="mailto:Jl-lucien.faure@wanadoo.fr">Jl-lucien.faure@wanadoo.fr</a>	<a href="mailto:afrt@univ-paris-diderot.fr">afrt@univ-paris-diderot.fr</a>	<a href="mailto:reflet21@gmx.fr">reflet21@gmx.fr</a>
Secrétaire général	Trésorier	Trésorière-Adjointe	
Jacques COSTILS	Christian LECOCQ	Claudette DAGUIN	
☎ 06.81.80.80 95	☎ 06.83.53.77.99	☎ 06.82.47.67.42	
<a href="mailto:afrt.jcostils@orange.fr">afrt.jcostils@orange.fr</a>	<a href="mailto:christian.lecocq8@sfr.fr">christian.lecocq8@sfr.fr</a>	<a href="mailto:c.daguin@wanadoo.fr">c.daguin@wanadoo.fr</a>	

## Conseil Scientifique

<b>Bernadette ALLINQUANT</b> Directeur de Recherche, spécialiste de la Maladie d'Alzheimer, Paris.	<b>Jacques BORG</b> Professeur de Biochimie Médicale.	<b>Jean-Louis FAURE</b> Inspecteur Général honoraire de l'INSEE, Paris	<b>Pierre GRESSENS</b> Neuropédiatre Hôpital Robert Debré, Université de Paris
<b>Anne-Emmanuelle KRIEGER</b> Docteure en Psychologie, Toulouse	<b>Éric LEMONNIER</b> Médecin, Responsable du service de référence Autisme, CHU Limoges	<b>Jacqueline LONDON</b> Professeur Emérite Université de Paris, Paris	<b>Christophe MAGNAN</b> Professeur Biochimie, Université de Paris
<b>Catherine THIBAUT</b> Orthophoniste, Paris	<b>Michel TILL</b> Médecin responsable de la consultation Trisomie 21, Hôpital Saint Joseph, Lyon	<b>Rodolphe DARD</b> Génétique Médicale CHI- Poissy-UVSQ	<b>Luc ZIMMER</b> Professeur, Pharmacologie, CERMEP-Imagerie du Vivant, Université Lyon I.

***Pour que la recherche médicale avance pour la Trisomie 21 comme pour les autres pathologies, adresser votre soutien à :***

**L'adhésion à l'AFRT 2020-2021 est de 40 €**



**Université de Paris, Case 7088 – 5 Rue Thomas MANN 75205 PARIS Cedex 13**

- Par chèque
- En ligne à <http://www.afrt.fr>

**Dans tous les cas un reçu fiscal vous sera adressé**

**De plus l'AFRT est habilitée à recevoir des dons au titre de l'IFI**  
**étant reconnue d'intérêt général,**