

Nouvelles du Chromosome 21

N° 32

Janvier 2021

Éditorial par

Jacqueline London

Chers toutes et tous,

D'abord, toute l'équipe de l'AFRT espère que ce premier numéro des Nouvelles du Chromosome 21 de l'année 2021, vous trouvera ainsi que vos proches en bonne santé.

L'année qui s'est achevée a vu nos vies très modifiées et l'AFRT n'a pas pu remplir ses missions puisque le Colloque du 21 mars a été annulé au tout dernier moment mais l'investissement très important des étudiants de Licence sous la direction du professeur Nathalie Janel, leur a permis néanmoins d'obtenir leur unité de valeur dans le cadre de l'engagement étudiant comme cela avait été prévu. De plus, le travail de préparation avec les différents partenaires reste acquis pour le futur.

Les nombreuses activités que l'AFRT78 organise au profit de la recherche ont elles aussi été annulées mais néanmoins cette seule antenne régionale à ce jour, est toujours là pour participer aux soutiens à la recherche. Nous souhaiterions tant que d'autres antennes voient le jour et vous seriez aidés pour cela par la belle équipe de l'AFRT78.

Sur le plan du soutien à la recherche, notre conseil scientifique et médical (CSM), s'est réuni une fois en présentiel en début d'année et ensuite par échange de mails afin d'attribuer un soutien (de 15 000 euros) à des recherches qui débutent dans un domaine très prometteur. Vous trouverez dans les pages qui suivent un texte sur ce projet porté par le professeur François Vialard.

Enfin, nous ne pouvons clore cet éditorial de l'année sans parler de la pandémie COVID-19.

Si lors de la première vague, cette pandémie a largement affecté la population avec trisomie 21 de plus de 40 ans et avec des facteurs de comorbidités, il n'en est plus de même lors de cette seconde vague. En effet, les outils pour faire face à une telle pandémie n'étaient pas là pour la population générale et encore moins pour les personnes avec trisomie 21 de plus de 40 ans (arrivées souvent très tardives à l'hôpital, intubation, liens relationnels supprimés etc.).

Mais il existe aussi de bonne nouvelle : compte tenu de



Association Française
pour la Recherche
sur la Trisomie 21

www.afrt.fr

nombreux aspects physiologiques, immunitaires et autres, on pensait qu'il pourrait y avoir des risques spécifiques à la population avec trisomie 21, or il n'en est rien et les risques sont les mêmes que ceux de la population générale avec cependant un décalage d'âge. Enfin et cela est très important pour l'avenir, les personnes de moins de 40 ans et même avec facteur de risque particulier, n'ont pas montré de pathologie même dans les quelques familles avec pathologie COVID dans lesquelles elles vivaient. L'AFRT a initié cette approche et de nombreux rapports nous montrent que ce soit en France ou dans d'autres pays d'Europe, les personnes ont été bien protégées et par les Institutions et par leurs familles que nous félicitons.

Néanmoins, nos collègues et à juste titre se sont battus pour que les personnes avec trisomie 21 fassent partie des populations prioritaires pour la vaccination aux deux vaccins ARNm présent en ce moment. Le consentement des personnes et de leurs familles sera exigé et je veux espérer que le texte existera aussi en FALC et que le suivi de la couverture vaccinale fera l'objet d'études indispensables.

Et pour vous souhaiter un bon début d'année 2021, deux belles informations :

- **Le test salivaire de la détection du COVID-19 est désormais disponible et remboursé**

- **Le colloque JM21-2021 aura bien lieu les 19 et 20 mars 2021 en visio-conférence**

Vous trouverez le programme préliminaire dans les pages qui suivent. N'hésitez pas à vous inscrire assez tôt pour que la logistique des visio-conférences des deux jours soit sans failles.

**Inscriptions pour les participations par zoom :
voir le site: www.afrt.fr
ou par mel : afrt@univ-paris-diderot.fr**

Se faire vacciner : Pourquoi ?

Jacqueline London et le Dr. René Jacob-Vestling (Association Delos, APEI-78)

Pas de méfiance et pas de défiance !! Selon « le Littré » : la méfiance fait qu'on ne se fie pas du tout ; la défiance fait qu'on ne se fie qu'avec précaution

Depuis les premières vaccinations en France contre la tuberculose (le BCG mis au point en 1921), la diphtérie (1923), le tétanos (1926) et la coqueluche (1926) puis la poliomyélite (1955) s, ces maladies souvent mortelles ou laissant des séquelles graves sont presque éradiquées dans le Monde grâce à ces vaccins. De nombreux autres vaccins ont été développés dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle aboutissant à la proposition en France d'une vaccination obligatoire de 11 vaccins pédiatriques. Cette vaccination a été globalement bien acceptée par les familles et surtout très bien tolérée par les enfants ce qui a apaisé les débats générés auparavant en France en particulier par des informations sur les corrélations non vérifiées entre vaccination contre la rougeole et l'autisme et vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

Ces vaccinations pédiatriques nous permettent tous de vivre plus sereinement face aux pathologies concernées.

Qu'en est-il pour la vaccination contre le COVID-19 ?

Cette pandémie a touché principalement les personnes âgées et aussi d'autres moins âgées avec des facteurs de comorbidités ; lors de la première vague on tâtonnait pour soigner ; c'est pourquoi dans le cas des personnes avec trisomie 21, on avait très peur car ces personnes ont de réels facteurs de risques, en particulier les plus âgées. Mais heureusement, il y a eu plus de peur que de mal et on peut dire que les personnes avec trisomie 21 de moins de 40 ans ne sont pas plus à risque que la population générale. Par contre les personnes avec trisomie 21 de plus de 40 ans présentent un risque élevé de complications comme l'a montré l'étude de la « Trisomy 21 Research Society » et doivent donc être prioritaires pour la vaccination.

Dans tous les cas, comme pour la population générale il vaut mieux prévenir que soigner/guérir et donc se faire vacciner. Cela permet de vivre plus normalement sur le plan physique et psychique, comme pour les autres pathologies pour lesquelles il y a des vaccins, et d'avoir moins peur de rencontrer quelqu'un de malade ou porteur du virus COVID-19.

Qu'en est-il de la défiance ? Pourquoi existe-t-elle ?

Elle est due au fait que les médias ont tellement propagé l'idée que ces deux vaccins à base d'ARN messenger (ARNm) (Pfizer et Moderna) relevaient du miracle car il faut normalement 10 ans pour faire un vaccin que le doute s'est installé : sont-ils sûrs, sans effet secondaire, protègent-ils bien, a-t-on suffisamment de recul ? Ces questions sont légitimes et on peut y répondre scientifiquement.

Cette technologie ne tient pas du miracle mais elle est éprouvée depuis de nombreuses années de recherches avec des applications dans le cadre de certains cancers et de certaines maladies génétiques cardiovasculaires. En effet on sait, qu'un ARN messenger codant une protéine étrangère au corps humain va générer des anticorps qui permettront de lutter contre cette protéine si elle se présente à l'organisme. Et c'est le cas des vaccins ARN-messenger qui génèrent des anticorps contre la protéine « spike » empêchant ainsi le COVID-19 de pénétrer dans nos cellules.

Plus de trois millions de personnes dans le monde ont reçu ce vaccin, la plupart déjà en 2 doses avec un recul de 5 à 7 mois déjà ! Donc toutes les précautions sont prises, au bémol près qu'on ne sait pas encore avec précision pendant combien de mois sera-t-on protégé. Des tests échelonnés dans le temps et pratiqués méthodologiquement devraient nous renseigner.

Qu'en est-il des vaccins autres que ceux à base d'ARNm ?

Ils arrivent et n'ont pas eu besoin de 10 ans pour être obtenus grâce aux progrès très importants de la biotechnologie et des sommes financières investies ; c'est le cas du vaccin AstraZeneca/Oxford approuvé et déjà utilisé au Royaume-Uni et en Inde et des vaccins russes et chinois et sans doute bientôt d'autres, dont un Français. Ce sont des vaccins conventionnels comme ceux qui sont donnés à nos enfants, il faudra juste attendre les phases 3 pour être sûrs de leur innocuité et efficacité. Mais soyez rassurés, les autorités nationales et internationales de santé et de recherche font leur travail avec beaucoup de rigueur et de précaution.

Alors vaccinez-vous et faites vacciner vos enfants et proches qui ont une déficience intellectuelle puisque la Haute Autorité de Santé les a reconnus comme personnes prioritaires

L'année 2020, le temps du Confinement vécu par Pierre-Hugo

Pierre-Hugo a vécu plusieurs confinements durant cette année si particulière, et son ressenti suivant les modalités et sur le temps, a évolué.

Une première période a débuté en mars, surprenante pour tout le monde mais où la règle était claire : rester à la maison, sortir le moins possible. Cependant, Pierre-Hugo vivait des journées avec des séquences bien organisées et reprises chaque jour.

Le matin sport « culture physique » et lecture d'albums « humoristiques », l'après-midi sport « de balles » et travaux sur les lettres et les chiffres. Il est vrai que les éducateurs et l'institutrice de l'IME fréquenté par Pierre-Hugo, étaient très aidants pour nous adresser des vidéos et des supports de travail. Les familles ont davantage partagé et créé du lien avec les éducateurs qui ont pu aussi plus échanger avec les familles, voire se rendre à leurs domiciles.

De plus, Pierre-Hugo a de façon plus fréquente, participé à des travaux ménagers et de jardinage.

Le temps passant, le manque de relations s'est fait sentir pour tous les membres de la famille et encore plus pour Pierre-Hugo. Il a sollicité des nouvelles de ses compagnons de l'IME. Avec l'accord des parents, des échanges par WhatsApp ont pu être organisés avec ses amis.

Devant être opéré des oreilles, Pierre-Hugo a rejoint son IME fin juin, heureux de retrouver son établissement. Juste avant le deuxième confinement, les membres de notre foyer avec Pierre-Hugo ont été touchés par la Covid et Pierre-Hugo a été asymptomatique. Ainsi restés pendant 15 jours en confinement « individuel », nous sommes passés au confinement « collectif ».

Ce deuxième confinement a été vécu plus difficilement par Pierre-Hugo car les règles étaient multiples et très diversifiées. A l'exemple de ce qui se passait au sein de l'IME, comme la règle de séparation des groupes, les changements d'emploi du temps, les changements concernant les transports. De même, Pierre-Hugo pouvait aller se promener quelques heures, avoir des cours de danse, aller dans un Dojo mais il fallait toujours limiter les relations amicales et familiales. Tout ceci n'était pas très compréhensible pour lui (et pour nous).

Aujourd'hui Pierre-Hugo demande chaque soir d'appeler un membre de la famille ou une personne de notre cercle d'amis. Son attente est forte qu'en 2021 nous revenions à un mode plus normal de relations et de déplacements,

Tel est notre vœu présenté pour cette nouvelle année. C'est aussi le souhait formulé par beaucoup d'entre nous.

Famille Daguin



Pour une nouvelle approche dans le cadre du développement d'un traitement anténatal de la trisomie 21 : la reprogrammation de cellules amniotiques en cellules souches pluripotentes induites spécifiques

Professeur François Vialard, Université UVSQ

La trisomie 21 (T21) - ou syndrome de Down - est la cause génétique la plus fréquente de déficience intellectuelle. La présence d'un chromosome surnuméraire entraîne des dérégulations de nombreux gènes impliqués dans de multiples processus lors du développement. Ceci est à l'origine des manifestations cliniques les plus courantes de la T21 que sont des anomalies neurologiques plus ou moins sévères, caractérisées par des retards du développement cognitif et une forme précoce de la maladie d'Alzheimer (MA), accompagnées de malformations cardiaques congénitales, de troubles musculo-squelettiques, de diabète, d'obésité (1-4). Cependant, les mécanismes génétiques et les désordres développementaux de la T21 sont encore peu compris, limitant le développement de solutions thérapeutiques.

Actuellement, les principaux modèles d'étude de la T21 sont des souris génétiquement modifiées (3-5) qui expriment une copie supplémentaire de certains gènes similaires à ceux présents sur le chromosome 21, de façon à « mimer » des caractères phénotypiques associés à la maladie, tels que les déficits de la neurogénèse et les troubles comportementaux. Malheureusement, et malgré le rôle central qu'ils ont joué dans la compréhension de la T21 au cours des dernières décennies, ces modèles murins ne sont pas entièrement satisfaisants et ont déjà montré leurs limites lors d'essais cliniques où les traitements auparavant validés sur les souris se sont avérés inefficaces sur les humains. D'où la nécessité de développer d'autres modèles qui représenteraient davantage les complexités génotypiques et phénotypiques associées à la T21, afin de développer et tester des stratégies thérapeutiques efficaces³.

Grâce aux immenses progrès en biologie cellulaire, il est aujourd'hui possible de modifier le destin des cellules somatiques différenciées et de les transformer en cellules souches pluripotentes par un processus appelé reprogrammation cellulaire. D'un point de vue expérimental, la reprogrammation ne nécessite que quelques facteurs de transcription spécifiques qui sont à l'origine de l'induction de l'expression des gènes de reprogrammation, de pluripotence et de prolifération qui permettent de s'orienter vers un phénotype de cellules souches, tout en inhibant l'expression des gènes liés au caractère somatique et différencié de la cellule. Parmi les facteurs de reprogrammation, les plus courants sont les quatre facteurs historiques découverts par le Pr. Yamanaka et son équipe au Japon en 2007 : Octamer-binding protein 3/4 (OCT3/4), SRY-box2 (SOX2), Krüppel-like factor 4 (KLF4) et MYC (facteurs OSKM). Ils peuvent être introduits dans la cellule somatique par des méthodes dites intégratives ou non-intégratives. Les techniques intégratives consistent en des transductions

virales - généralement à l'aide de rétrovirus - et conduisent à l'intégration des facteurs de reprogrammation dans le génome de la cellule hôte. De nombreux problèmes ont néanmoins été soulevés, notamment dus à l'empreinte génétique laissée par le virus dans la cellule hôte, ainsi qu'aux risques élevés de mutations et de réactivation des facteurs de reprogrammation (MYC est tumorigène). Des méthodes «integration-free» sont alors de plus en plus appliquées pour contourner ces problèmes, incluant l'utilisation de certains virus à ARN tels que le virus de Sendai, des vecteurs épisomaux, la transfection d'ARNm synthétiques, ou encore des protéines recombinantes, permettant alors d'exprimer seulement transitoirement les facteurs de reprogrammation, ce qui offre une plus grande stabilité du génome à long terme⁷.

Une fois reprogrammées grâce aux facteurs de reprogrammation, les cellules somatiques deviennent des cellules souches pluripotentes induites - induced pluripotent stem cells (iPSCs) - avec des propriétés similaires aux cellules souches embryonnaires : pluripotence (capacité à se différencier en n'importe quel type cellulaire appartenant à l'un des trois feuillets embryonnaires) et prolifération infinie (auto-renouvellement). Les iPSCs ouvrent alors la voie à de nombreuses perspectives en matière de médecine régénérative et personnalisée, de modélisation pathologique, ou encore dans la découverte et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (3-6).

Les organoïdes cérébraux (ou « mini-cerveaux ») sont des agrégats cellulaires tri-dimensionnels et auto-assemblés formés par différenciation neuronale de cellules souches pluripotentes. Ils possèdent des types cellulaires et des cytoarchitectures grandement similaires à certaines régions du cerveau humain, constituant ainsi un modèle cellulaire in vitro révolutionnaire du cerveau (7) De tels modèles cérébraux permettent alors d'étudier notamment les anomalies lors du développement neurologique (par exemple dans le cadre de la T21) ou encore les phénomènes associés à la neurodégénérescence (maladies neurodégénératives telles que la Maladie d'Alzheimer : MA), ainsi que d'identifier des candidats médicaments (8). Par ailleurs, la reprogrammation de cellules somatiques de patients en iPSCs, suivie de leur différenciation et assemblage en organoïdes cérébraux donneront lieu à des mini-cerveaux qui posséderont les caractéristiques génétiques du patient, élargissant encore davantage les opportunités en matière de modélisation pathologique neuronale, et présentant un grand intérêt dans le cadre de la modélisation de la T21. Plus précisément, les mini-cerveaux porteurs de T21 obtenus à partir de cellules de patients constituent un modèle d'étude relativement accessible par rapport à d'autres modèles cellulaires, présentant l'avantage de limiter l'utilisation de l'expérimentation animale, mais également d'être proches de la réalité dans la mesure où ils sont développés à partir de cellules T21 d'origine humaine, et de mimer les conditions du développement cérébral chez le fœtus.

En somme, les organoïdes cérébraux sont des modèles particulièrement intéressants dans l'étude des anomalies de développement neurologique associées à la T21, ainsi que pour tester de

potentielles solutions thérapeutiques qui viseraient à corriger les désordres développementaux au niveau du cerveau induits par la T21.

Le développement d'organoïdes cérébraux porteurs de la T21 par différenciation d'iPSCs présentant une T21, devrait permettre de développer un modèle cellulaire in vitro pathologique de développement neuronal associé à la T21. Ceci devrait ainsi offrir l'opportunité d'étudier cette pathologie et de tester de potentiels traitements anténataux. Par ailleurs, avec le lien évident existant entre la MA et la T21, l'intérêt de mettre au point des mini-cerveaux atteints de T21 serait à la fois de générer un modèle de T21 permettant l'étude des anomalies développementales et des désordres lors de la neurogenèse mais également de proposer en parallèle un modèle intéressant et innovant dans l'étude des mécanismes neurodégénératifs associés à la MA, tout en permettant de tester des candidats médicaments pour la T21 et la MA.

Bibliographie :

- (1) Weick, J. P. et al. A. Deficits in Human Trisomy 21 iPSCs and Neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013, 110 (24), 9962–9967.
- (2) Briggs, J. A. et al. Integration-Free Induced Pluripotent Stem Cells Model Genetic and Neural Developmental Features of Down Syndrome Etiology. *STEM CELLS* 2013, 31 (3), 467–478.
- (3) Lee, S. E. et al. Challenges and Opportunities for Translation of Therapies to Improve Cognition in Down Syndrome. *Trends in Molecular Medicine* 2020, 26 (2), 150–169.
- (4) Dard, R. et al. COVID-19 and Down's Syndrome : Are We Heading for a Disaster? *Eur J Hum Genet* 2020.
- (5) Aziz, N. M. et al. Analysis of Brain Development, Gene Expression and Behavioral Phenotypes in the Ts1Cje, Ts65Dn and Dp (16)1/Yey Mouse Models of Down Syndrome. *Dis Models Mech* 2018, 11 (6)
- (6) Takahashi, K. et al. Decade of Transcription Factor-Mediated Reprogramming to Pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016, 17 (3), 183–193.
- (7) Qian, X ; Song, H ; Ming, G. Brain Organoids: Advances, Applications and Challenges. *Development* 2019, 146 (8), dev166074. <https://doi.org/10.1242/dev.166074>.
- (8) Nassor, F ; Jarray, R.; Biard, D. S. F.; Maïza, A.; Papy-Garcia, D.; Pavoni, S.; Deslys, J.-P.; Yates, F. Long Term Gene Expression in Human Induced Pluripotent Stem Cells and Cerebral Organoids to Model a Neurodegenerative Disease. *Front. Cell. Neurosci.* 2020, 14, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00014>.

Le colloque JMT21 aura bien lieu les vendredi 19 et samedi 20 mars 2021 !

Par Visio-Conférences

**Vendredi 19 Mars 2021 : 16h-19h :
Accès aux soins et suivi médical**

- A) « Accès aux soins des personnes en situation de handicap : difficultés et voies d'amélioration »
Véronique GHADI (Directrice de la qualité de l'accompagnement, HAS)
- B) « Les nouvelles recommandations françaises de suivi médical des personnes avec trisomie 21 »
Damien SANLAVILLE (Professeur, CHU de Lyon, Université de Lyon 1)
- C) « Projet de consultation somatique dédiée aux personnes en situation de handicap »
Dr. René JACOB-VESTLING (Apei 78 et Association Délos)
- D) Questions des participants

Samedi 20 Mars 2021

1) 10h-12h30 : Nouveaux outils pour mieux comprendre la trisomie 21 en ce début du 21ème siècle ?

- A) « Que nous apprennent les souris et les rats ? » **Yann HERRAULT** (Professeur, IBPC, Strasbourg)
- B) « Que peut-on comprendre grâce aux cellules souches et leurs dérivés ? » **Frank YATES** (Sup'Biotech/CEA, Fontenay-aux-Roses)
- C) Questions des participants

2) 14h-17h Meilleures prises en charge de certains aspects cliniques

- A) « Marqueurs de la maladie d'Alzheimer pour des prises en charges précoces » : **Anne-Sophie REBILLAT** (Géiatre, Institut Jérôme Lejeune)
- B) « Pharmacologie et trisomie 21 » **Nathalie JANEL** (Professeur, Université de Paris)
- C) « Les personnes avec T21 et la pandémie COVID-19 » **Jacqueline LONDON** (Université de Paris) et **Dr. René JACOB-VESTLING** (Apei 78 et Délos)
- D) Expériences et questions des participants

**Inscriptions pour les participations par zoom :
voir le site : www.afrt.fr, Mail : afrt@univ-paris-diderot.fr**

Association Française pour la Recherche sur la Trisomie 21

Conseil d'Administration

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

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
afrt.jcostils@orange.fr	Jl-lucien.faure@wanadoo.fr	afrt@univ-paris-diderot.fr	Refl21@gmx.fr
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	
afrt.jcostils@orange.fr	Chrisqtian.lecocq8@sfr.fr	c.dagnuin@wanadoo.fr	

Conseil Scientifique

Bernadette ALLINQUANT Directeur de Recherche, spécialiste de la Maladie d'Alzheimer, Paris. bernadette.allinquant@inserm.fr	Jacques BORG Professeur de Biochimie Médicale jacqb@gmx.fr	Rodolphe DARD Génétique Médicale CHI- Poissy-UVSQ Rodolphe.Dard@ght-yvelinesnord.fr	Jean-Louis FAURE Inspecteur Général honoraire de l'INSEE, Paris jl-lucien.faure@wanadoo.fr
Pierre GRESSENS Neuropédiatre Hôpital Robert Debré, Université de Paris pierre.gressens@inserm.fr	Anne-Emmanuelle KRIEGER, Docteure en Psychologie, Toulouse anne.emmanuelle.krieger@gmail.com	Éric LEMONNIER Médecin, Responsable du service de référence Autisme, CHU Limoges Eric.Lemonnier@chu-limoges.fr	Jacqueline LONDON Professeur Emérite Université de Paris london@univ-paris-diderot.fr
Christophe MAGNAN Professeur Biochimie, Université de Paris christophe.magnan@univ-paris-diderot.fr	Catherine THIBAUT Orthophoniste, Paris ct@cthibault.com	Michel TILL Médecin responsable de la consultation Trisomie 21, Hôpital Saint Joseph, Lyon michel.till@sfr.fr	Luc ZIMMER Professeur Pharmacologue, CERMEP-Imagerie du Vivant, Université Lyon luc.zimmer@univ-lyon1.fr

**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, 35 Rue Hélène Brion, Case 7088 - 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'ISF
car elle est reconnue d'intérêt général

