HAL
open science

# Trisomie 21 : perspectives actuelles de recherche de traitements

Emilia Aboudafir

## To cite this version:

Emilia Aboudafir. Trisomie 21 : perspectives actuelles de recherche de traitements. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932163

**HAL Id: hal-01932163**

**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932163**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

# UNIVERSITE DE LORRAINE
# 2017

---

# FACULTE DE PHARMACIE

# T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 04 juillet 2017, sur un sujet dédié à :

## Trisomie 21 : Perspectives actuelles de recherche de traitements

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par

**Emilia ABOUDAFIR**

née le 01 novembre 1989 à Laxou (54)

## Membres du Jury

| | | |
|---|---|---|
| Président : | Mr. Bertrand RIHN, | Professeur des Universités |
| Juges : | Mr. Philippe JONVEAUX, | Professeur des Universités et Praticien Hospitalier |
| | Mr. Luc FERRARI, | Professeur des Universités |
| | Mr. Joël COULON, | Maître de Conférences des Universités |

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**FACULTÉ DE PHARMACIE**
**Année universitaire 2016-2017**

***DOYEN***
Francine PAULUS
***Vice-Doyen***
Béatrice FAIVRE
***Directeur des Etudes***
Virginie PICHON
***Conseil de la Pédagogie***
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***
Président, Béatrice DEMORE
***Commission Prospective Facultaire***
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
***Commission de la Recherche***
Président, Raphaël DUVAL

| | |
|---|---|
| ***Responsable de la filière Officine*** | Béatrice FAIVRE |
| ***Responsables de la filière Industrie*** | Isabelle LARTAUD,<br>Jean-Bernard REGNOUF de VAINS |
| ***Responsable de la filière Hôpital*** | Béatrice DEMORE |
| ***Responsable Pharma Plus ENSIC*** | Jean-Bernard REGNOUF de VAINS |
| ***Responsable Pharma Plus ENSAIA*** | Raphaël DUVAL |
| ***Responsable Pharma Plus ENSGSI*** | Igor CLAROT |
| ***Responsable de la Communication*** | Marie-Paule SAUDER |
| ***Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle*** | Béatrice FAIVRE |
| ***Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage*** | Béatrice FAIVRE |
| ***Responsable ERASMUS*** | Mihayl VARBANOV |

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA ¤
Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ

***ASSISTANTS HONORAIRES***

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

| ***ENSEIGNANTS*** | *Section CNU** | *Discipline d'enseignement* |
|---|---|---|
| ***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS*** | | |
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | *82* | *Thérapie cellulaire* |
| Jean-Louis MERLIN | *82* | *Biologie cellulaire* |
| Alain NICOLAS | *80* | *Chimie analytique et Bromatologie* |
| Jean-Michel SIMON | *81* | *Economie de la santé, Législation pharmaceutique* |
| Nathalie THILLY | *81* | *Santé publique et Epidémiologie* |
| ***PROFESSEURS DES UNIVERSITES*** | | |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | *86* | *Pharmacologie* |
| Igor CLAROT ¤ | *85* | *Chimie analytique* |
| Joël DUCOURNEAU | *85* | *Biophysique, Acoustique, Audioprothèse* |
| Raphaël DUVAL | *87* | *Microbiologie clinique* |
| Béatrice FAIVRE | *87* | *Biologie cellulaire, Hématologie* |
| Luc FERRARI | *86* | *Toxicologie* |
| Pascale FRIANT-MICHEL | *85* | *Mathématiques, Physique* |
| Christophe GANTZER | *87* | *Microbiologie* |
| Frédéric JORAND | *87* | *Eau, Santé, Environnement* |
| Isabelle LARTAUD | *86* | *Pharmacologie* |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | *86* | *Pharmacognosie* |
| Brigitte LEININGER-MULLER | *87* | *Biochimie* |
| Pierre LEROY | *85* | *Chimie physique* |
| Philippe MAINCENT | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Patrick MENU | *86* | *Physiologie* |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| Bertrand RIHN | *87* | *Biochimie, Biologie moléculaire* |
| ***MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS*** | | |
| Béatrice DEMORE | *81* | *Pharmacie clinique* |
| Alexandre HARLE ¤ | *82* | *Biologie cellulaire oncologique* |
| Julien PERRIN | *82* | *Hématologie biologique* |
| Marie SOCHA | *81* | *Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique* |
| ***MAITRES DE CONFÉRENCES*** | | |
| Sandrine BANAS | *87* | *Parasitologie* |
| Xavier BELLANGER | *87* | *Parasitologie, Mycologie médicale* |
| Emmanuelle BENOIT | *86* | *Communication et Santé* |
| Isabelle BERTRAND | *87* | *Microbiologie* |

| | | |
|---|---|---|
| Michel BOISBRUN | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| François BONNEAUX | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| Ariane BOUDIER | *85* | *Chimie Physique* |
| Cédric BOURA | *86* | *Physiologie* |
| Joël COULON | *87* | *Biochimie* |
| Sébastien DADE | *85* | *Bio-informatique* |
| Dominique DECOLIN | *85* | *Chimie analytique* |
| Roudayna DIAB | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Natacha DREUMONT | *87* | *Biochimie générale, Biochimie clinique* |
| Florence DUMARCAY | *86* | *Chimie thérapeutique* |
| François DUPUIS | *86* | *Pharmacologie* |
| Adil FAIZ | *85* | *Biophysique, Acoustique* |
| Anthony GANDIN | *87* | *Mycologie, Botanique* |
| Caroline GAUCHER | *86* | *Chimie physique, Pharmacologie* |
| Stéphane GIBAUD | *86* | *Pharmacie clinique* |
| Thierry HUMBERT | *86* | *Chimie organique* |
| Olivier JOUBERT | *86* | *Toxicologie, Sécurité sanitaire* |
| Alexandrine LAMBERT | *85* | *Informatique, Biostatistiques* |
| Julie LEONHARD | *86/01* | *Droit en Santé* |
| Christophe MERLIN | *87* | *Microbiologie environnementale* |
| Maxime MOURER | *86* | *Chimie organique* |
| Coumba NDIAYE | *86* | *Epidémiologie et Santé publique* |
| Marianne PARENT ⌑ | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Francine PAULUS | *85* | *Informatique* |
| Caroline PERRIN-SARRADO | *86* | *Pharmacologie* |
| Virginie PICHON | *85* | *Biophysique* |
| Sophie PINEL | *85* | *Informatique en Santé (e-santé)* |
| Anne SAPIN-MINET | *85* | *Pharmacie galénique* |
| Marie-Paule SAUDER | *87* | *Mycologie, Botanique* |
| Guillaume SAUTREY | *85* | *Chimie analytique* |
| Rosella SPINA | *86* | *Pharmacognosie* |
| Sabrina TOUCHET ⌑ | *86* | *Pharmacochimie* |
| Mihayl VARBANOV | *87* | *Immuno-Virologie* |
| Marie-Noëlle VAULTIER | *87* | *Mycologie, Botanique* |
| Emilie VELOT | *86* | *Physiologie-Physiopathologie humaines* |
| Mohamed ZAIOU | *87* | *Biochimie et Biologie moléculaire* |

***PROFESSEUR ASSOCIE***

| | | |
|---|---|---|
| Anne MAHEUT-BOSSER | *86* | *Sémiologie* |

***PROFESSEUR AGREGE***

| | | |
|---|---|---|
| Christophe COCHAUD | *11* | *Anglais* |

⌑ *En attente de nomination*

**<u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*
*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*
*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*
*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*
*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*
*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*
*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*
*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

> **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

À mon directeur de thèse et président du jury,

**Monsieur Bertrand RIHN,**

Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Merci pour vos précieux conseils, et pour la qualité de vos enseignements et votre sens de l'humour qui ont rendu l'année du concours fort plaisante. Soyez assuré de mon profond respect.

À mes juges,

**Monsieur Philippe JONVEAUX,**

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance en acceptant de faire partie du jury malgré votre emploi du temps très chargé. C'est un honneur pour moi d'avoir présenté cette thèse en votre présence.

**Monsieur Luc FERRARI,**

Pour avoir spontanément accepté de siéger au jury de cette thèse et pris le temps de juger mon travail. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

**Monsieur Joël COULON,**

Pour avoir spontanément accepté de siéger au jury de cette de thèse et pris le temps de juger mon travail. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

**Aux membres de Trisomie 21 Meurthe-et-Moselle, à ses jeunes et à Caroline**. Merci pour ces rencontres et pour tout ce que vous faites.

**À ma maman**, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donné les moyens d'accomplir ces longues études, et parce que j'ai beaucoup de chance de t'avoir.

**À mes amis**, merci pour votre amitié et votre patience.

**À Brice**, merci de me supporter et d'être comme tu es.

J'adresse une pensée aux autres personnes qui m'ont soutenue et encouragée.

# Sommaire

Sommaire ..... 1
Liste des illustrations ..... 5
Liste des tableaux ..... 7
Liste des abréviations et glossaire ..... 8
Introduction ..... 10
Partie I : Causes et conséquences de la T21 ..... 11
1. Incidence ..... 13
2. Etiologie ..... 13
2.1. T21 par non-disjonction ..... 13
2.1.1. Aneuploïdie d'origine maternelle méiotique ..... 13
2.1.1.1. Rappel sur l'ovogenèse ..... 13
2.1.1.2. Erreurs en méiose I de l'ovocyte ..... 16
2.1.1.3. Erreurs en méiose II de l'ovocyte ..... 18
2.1.1.4. Effet de l'âge maternel et autres facteurs de risque de non-disjonction ..... 19
2.1.2. Aneuploïdie d'origine paternelle méiotique ..... 21
2.1.3. Aneuploïdie d'origine postzygotique mitotique ..... 23
2.1.3.1. T21 homogène ..... 23
2.1.3.2. T21 en mosaïque ..... 23
2.2. T21 par translocation ..... 24
2.3. Remarques conclusives ..... 25
3. Dépistage et diagnostic ..... 25
3.1. Généralités sur le dépistage et le diagnostic ..... 25
3.2. Méthodes de dépistage anténatal actuelles ..... 26
3.2.1. Imagerie fœtale ..... 26
3.2.1.1. Clarté nucale ..... 27
3.2.1.2. Autres signes échographiques ..... 28

3.2.2. Dosage des marqueurs sériques ..... 29
3.2.2.1. La sous-unité β libre de hCG ..... 30
3.2.2.2. L'estriol non-conjugué ..... 30
3.2.2.3. L'α-fœtoprotéine (AFP) ..... 30
3.2.2.4. La *Pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) ..... 31
3.2.2.5. L'inhibine A ..... 31
3.2.3. Programmes de dépistage anténatal ..... 31
3.2.4. Test de dépistage prénatal non invasif (DPNI) ..... 32
3.3. Méthodes de diagnostic anténatal ..... 32
3.3.1. Caryotype fœtal ..... 33
3.3.2. Hybridation fluorescente *in situ* (FISH) dans les noyaux en interphase ..... 33
3.3.3. PCR quantitative fluorescente (QF-PCR) ..... 33
3.4. Remarques conclusives ..... 33
4. Conséquences du génotype sur le phénotype ..... 34
4.1. Génotype de la T21 ..... 34
4.2. Généralités ..... 34
4.2.1. Gènes et pseudogènes ..... 34
4.2.1.1. Gènes potentiellement impliqués dans les dysfonctionnements cérébraux dans la T21 ..... 35
4.2.1.1.1. Communication cellulaire ..... 35
4.2.1.1.2. Métabolisme cellulaire ..... 37
4.2.1.1.3. Cycle cellulaire ..... 38
4.2.1.2. Gènes impliqués dans la régulation de l'expression génique ..... 39
4.2.2. Variations alléliques ..... 39
4.2.3. Modifications épigénétiques ..... 40
4.3. Phénotype de la T21 ..... 40
4.3.1. Développement des zones corticales ..... 40
4.3.2. Maladie d'Alzheimer et démence ..... 41
4.3.3. Muscles cardiaque et striés ..... 43

4.3.4. Statut oxydant intracellulaire .....43
4.4. Remarques conclusives .....45
5. Symptômes .....45
5.1. Généralités sur les affections associées à la T21 .....45
5.2. Symptômes relevant du système nerveux central .....46
5.2.1. Déficience intellectuelle .....46
5.2.2. Maladie d'Alzheimer .....47
5.2.3. Autres pathologies de la sphère psychiatrique .....48
5.3. Symptômes immunologiques (immunodéficience et anomalies hématologiques) .....48
5.4. Symptômes cardio-vasculaires .....50
5.5. Symptômes digestifs .....51
5.6. Symptômes respiratoires .....51
5.7. Pathologies endocrines .....52
5.8. Troubles musculo-squelettiques .....52
5.9. Symptômes rénaux et génito-urinaires .....52
5.10. Symptômes de l'oreille et troubles auditifs .....53
5.11. Symptômes de la sphère buccale .....53
5.12. Symptômes ophtalmologiques .....53
5.13. Remarques conclusives .....53
Partie II : Actualité de la prise en charge et modèles d'étude .....55
1. Prise en charge .....56
1.1. Maîtrise du risque de transmission héréditaire et conseil génétique .....56
1.2. Besoins des patients et prise en charge socio-éducative .....56
1.3. Interventions de routine visant à corriger les symptômes .....57
2. Modèles d'étude .....58
2.1. Principe d'utilisation des modèles murins .....58
2.2. Types de souris .....59
2.2.1. Ts65Dn .....59

2.2.2. Ts1Cje .....61

2.2.3. Ts1Rhr .....61

2.2.4. Souris chimériques.....61

2.2.5. Autres modèles .....62

3. Criblage de molécules thérapeutiques grâce aux cellules souches pluripotentes induites .....62

4. Méthodes épigénomiques .....63

5. Autres approches de recherche ayant été proposées.....64

Partie III : Cibles thérapeutiques .....65

1. Traitements ciblant les systèmes de transmission .....68

1.1. Traitements agissant sur la transmission cholinergique .....68

1.2. Traitements antagonistes de la transmission GABAergique.....68

1.3. Traitements visant à améliorer la transmission noradrénergique .....70

1.4. Traitements ciblant le récepteur NMDA du glutamate .....71

1.5. Traitements ciblant le système sérotoninergique .....72

1.6. Traitements ciblant le système endocannabinoïde.....73

2. Agents neuroprotecteurs, antioxydants et anti-radicaux libres .....74

3. Traitements ciblant les voies de signalisation perturbées .....75

3.1. Inhibiteurs JAK .....76

4. Correction de l'expression des protéines codées par les gènes tripliqués .....77

5. Traitements proneurogéniques.....80

6. Remarques conclusives .....81

Conclusion .....82

Références bibliographiques.....83

Annexes

Annexe 1 : Vue globale et détaillée du chromosome 21 : contigs et gènes ..... II

Annexe 2 : Chronologie des démarches, soins et examens médicaux ..... VIII

# Liste des illustrations

Figure 1 : Divisions méiotiques et ovogenèse .....14
Figure 2 : Régulation de la structure des chromosomes lors de la méiose .....15
Figure 3 : Représentation des méioses normale et erronées .....16
Figure 4 : Positions d'un crossing-over sur 21q .....17
Figure 5 : Schéma résumant l'hypothèse de la dégradation de la cohésine .....17
Figure 6 : Schéma de différents modes de ségrégation en méiose I et de non-disjonctions secondaires .....18
Figure 7 : Métabolisme des folates.....20
Figure 8 : Schéma des différences entre la gamétogenèse mâle et femelle .....22
Figure 9 : Caryotype en bande G d'une T21 libre .....23
Figure 10 : Caryotype en bande R d'une T21 par translocation robertsonienne entre 2 chromosomes 21 (isochromosome).....25
Figure 11 : Choix éclairé de la femme enceinte.....26
Figure 12 : Clarté nucale courante et clarté nucale épaissie .....27
Figure 13 : Dysmorphie musculaire craniofaciale de la T21 .....29
Figure 14 : Principales modifications cellulaires dans le trophoblaste avec T21 .....29
Figure 15 : Diagramme des fonctions protéiques codées par HSA21.....35
Figure 16 : Anomalies du cytosquelette et conséquences sur le cerveau fœtal.....41
Figure 17 : Neuropathogénie de la MA dans la T21 .....42
Figure 18 : Cibles phosphorylées par DYRK1A. .....42
Figure 19 : Structure tridimensionnelle et fonction de la SOD à cuivre et à zinc dans l'organisme .....44
Figure 20 : Diagramme représentant les troubles cognitifs dans la T21, par rapport à des adultes neurotypiques de même âge, évalués par la batterie TESDAD .....47
Figure 21 : Leucémogenèse dans la T21 .....49
Figure 22 : Principaux modèles murins utilisés pour modéliser la T21 .....59
Figure 23 : Altération des cascades de signalisation intracellulaires affectant la réponse des récepteurs AMPA postsynaptiques dans l'hippocampe de Ts65Dn .....60
Figure 24 : Utilisation d'une méthodologie de biologie systémique .....64
Figure 25 : Facteurs à l'origine des variations de LTP et de LTD observées dans l'hippocampe de la souris Ts65Dn .....67

Figure 26 : Voies de la neurogenèse chez l'adulte, perturbations dans la T21 et effets de la fluoxétine .....73
Figure 27 : Voie du NGF, métabolisme de la protéine précurseur amyloïde (APP) et phénotype cholinergique du cerveau antéro-basal .....80

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Les trois possibilités de dépistage de la T21 fœtale .....32

Tableau 2 : Systèmes de neurotransmetteurs altérés chez la souris Ts65Dn .....66

Tableau 3 : *Epidrugs* actuellement autorisés.....77

# Liste des abréviations et glossaire

**Aβ** : protéine β-amyloïde

**ABP** : protéine de liaison à l'actine

**ACTB** : *Arizona Cognitive Test Battery*

**ADAR2** : *adenosine deaminase, RNA specific B1*

**ADNF** : facteur neurotrophique dépendant de l'activité

**ADNP** : protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité

**AFP** : alpha-fœtoprotéine

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ApoE** : apolipoprotéine E

**APP** : protéine précurseur de l'amyloïde

**BAC** : chromosome artificiel bactérien

**BDNF** : facteur neurotrophique dérivé du cerveau

**BFCN** : neurone cholinergique du cerveau antérieur basal

**CAMSP** : centre d'action médico-sociale précoce

**CAV** : canal atrio-ventriculaire

**CBR** : carbonyl réductase

**CBS** : cystathionine β-synthase

**CNC** : séquence conservée non-codante

**CNG** : séquence conservée non-génique

**CNTF** : facteur neurotrophique ciliaire

**CREB** : *C-AMP Response Element-binding protein*

**CSE** : cellules souches embryonnaires

**DAPT :** t-butyl ester de N-[N-(3,5-difluorophénacétyl)-L-alanyl]-S-phénylglycine

**DHF** : acide dihydrofolique

**Dichotomie** : divisions successives de l'arbre bronchique (environ 14 générations chez l'adulte) par la bifurcation trachéale.

**DNMT** : ADN méthyltransférase

**DPNI** : dépistage prénatal non invasif

**DREADD** : *designer receptors exclusively activated by designer drugs*

**DSCAM** : *Down syndrome cell adhesion molecule*

**DYRK1A** : *Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 1A*

**EDNRB** : Récepteur des endothélines de type B

**EGCG** : 3-gallate d'épigallocatéchine

**ENCODE** : *Encyclopedia of DNA elements*

**FISH** : Hybridation fluorescente *in situ*

**FSH** : hormone folliculostimulante

**GATA1** : *GATA binding protein 1*

**GART** : phosphoribosylglycineamide transformylase

**GIRK2** : *G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel 2*

**GP** : globule polaire

**GRIK1** : *Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 1*

**GSK3B** : *Glycogen Synthase Kinase 3 Beta*

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**hCG** : hormone chorionique gonadotrope

**HDAC** : histone déacétylase

**Hirschsprung** : trouble congénital de la motilité intestinale dû à un segment aganglionnaire dans le côlon terminal.

**HLCS** : holocarboxylase synthétase

**HSA21** : chromosome 21 humain

**HTA** : hypertension artérielle

**JAK** : *Janus kinase*

**INTERPRO** : *Integrated Resource of Protein Domains and Functional Sites*

**iPSC** : cellule souche pluripotente induite

**ITSN1** : intersectine 1

**L-DOPS** : L-thréo-dihydroxyphénylsérine

**LH** : hormone lutéinisante

**LH/CGR** : *Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor*

**LTD** : dépression à long terme

**LTP** : potentialisation à long terme

**M1** : méiose I

**MA** : maladie d'Alzheimer

**MAGL** : monoacylglycérol lipase

**MAPK** : *mitogen-activated protein kinase*

**MAT** : méthionine adénosyltransférase

**MCIP** : *myocyte-enriched calcineurin interacting protein*

**MCS** : séquence conservée multiple

**MMP-9** : métalloprotéase matricielle 9

**MMU** : chromosome murin

**MPS** : séquençage massivement parallèle

**MSM** : marqueurs sériques maternels

**MTHFD** : méthylènetétrahydrofolate déshydrogénase

**MTHFR** : méthylènetétrahydrofolate réductase

**MTR** : méthionine synthase

**MTRR** : méthionine synthase-réductase

**NGF** : facteur de croissance neural

**OMIM** : *Online Mendelian Inheritance in Man*

**PAPP-A** : *pregnancy-associated plasma protein A*

**Parodontite** : inflammation des tissus de soutien de la dent, *i.e.* gencive, os alvéolaire, cément et ligament alvéolo-dentaire.

**PCP4** : *Purkinje cell protein 4*

**PP2B** : calcineurine

**PTZ** : pentylène tétrazole

**QF-PCR** : PCR quantitative fluorescente

**RCAN** : régulateur de la calcineurine

**RCPG** : récepteurs couplés aux protéines G

**RNR** : ribonucléotide réductase

**S100B** : *S100 Calcium Binding Protein B*

**SAG** : *Shh pathway agonist*

**SAGE** : *serial analysis of gene expression*

**SAH** : S−adénosyl homocystéine

**SAM** : S−adénosyl méthionine

**Shh** : *Sonic hedgehog*

**SLC19A1** : *solute carrier family 19 member 1*

**SMR** : service médical rendu

**SNC** : système nerveux central

**SNP** : *single nucleotide polymorphism*

**SOD** : superoxyde dismutase

**SSR** : courtes séquences répétées

**STAT** : *signal transducers and activators of transcription*

**Synapsis** : appariement des chromosomes homologues entre eux entre les stades leptotène et zygotène de la prophase 1.

**Synaptonémal** : complexe composé d'une longue matrice protéique de chaque côté de laquelle les deux homologues sont alignés.

**SYNJ1** : synaptojanine 1

**T21** : trisomie 21

**TIMP-1** : inhibiteur tissulaire des métalloprotéases 1

**tPA** : activateur tissulaire du plasminogène

**TrkA** : tyrosine kinase A

**TSH** : thyréostimuline

**TYMS** : thymidylate synthase

**uE3** : estriol non conjugué

**VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

**YAC** : chromosome artificiel de levure

# Introduction

La trisomie 21 (T21) ou syndrome de Down (OMIM # 190685) est une anomalie chromosomique définie à l'entrée MeSH # D004314 (catégories C10.597.606.643.220, C16.131.077.327, C16.131.260.260 et C16.320.180.260) par la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21ème paire, en totalité ou en partie, se traduisant par une trisomie totale ou partielle du chromosome 21. Les manifestations cliniques incluent une hypotonie, une petite taille, une brachycéphalie, une obliquité des fentes palpébrales, un épicanthus, des taches de Brushfield sur l'iris, une macroglossie, des oreilles et mains de petite taille, une clinodactylie de l'auriculaire, un pli palmaire transverse unique, et une déficience intellectuelle modérée à sévère. Des malformations cardiaques et gastro-intestinales, une augmentation marquée de l'incidence des leucémies, et une maladie d'Alzheimer (MA) précoce sont aussi associées au syndrome. Les caractéristiques pathologiques incluent la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les neurones et le dépôt de plaques amyloïdes, comme il en existe dans la MA [*U.S. National Library of Medicine*].

Il tient son nom de John Langdon Down, médecin ayant décrit cliniquement ce syndrome pour la première fois, en 1866. La définition génétique en a été publiée conjointement par Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin en 1959. Jérôme Lejeune, médecin français et professeur de génétique, a consacré sa vie à faire avancer la recherche sur ce syndrome et d'autres déficiences intellectuelles d'origine génétique, et créé une fondation qui poursuit ce but [Fondation Jérôme Lejeune]. Bien que des progrès aient été réalisés dans l'étude de la génomique et de la biologie du développement, l'origine de l'aneuploïdie, comme sa pathogénie, restent mal connues à ce jour.

Avec les trisomies 13 et 18, la T21 fait partie des seules anomalies viables des autosomes. Elle est la seule compatible avec une espérance de vie et une qualité de vie convenables. Pourtant, après la mise en place du dépistage prénatal, son incidence à la naissance a diminué dans plusieurs pays. En France, la prévalence à la naissance est actuellement estimée à 1/2000 naissances viables.

Afin de mieux comprendre les travaux de recherche en cours, nous devrons d'abord nous attarder sur la T21 elle-même, ses causes et ses symptômes, que nous développerons dans une première partie. La deuxième partie présentera la prise en charge actuelle des personnes atteintes, ainsi que les modèles et méthodes employés dans la recherche médicale. Des modèles murins, possédant 3 copies d'équivalents de gènes humains portés

par le chromosome 21 permettent d'étudier le phénotype cérébral. D'autres modèles animaux ont été récemment générés, notamment des rats modèles de la T21, de la MA et de la surexpression de *DYRK1A* et *CBS*, pour aller plus loin dans la compréhension de l'implication de ces gènes [Fondation Jérôme Lejeune].

Enfin, nous dresserons dans une troisième partie une synthèse compréhensive mais non exhaustive des cibles thérapeutiques potentielles. Aujourd'hui, plusieurs essais cliniques sont en cours, certains s'intéressant à l'aspect génétique et d'autres portant plus sur le phénotype. Les récentes techniques d'édition du génome pourraient permettre d'atténuer l'effet de certains gènes tripliqués. Certains composés chimiques parviennent eux aussi à inhiber sélectivement un gène d'intérêt. Les manifestations neuronales de la T21 ont une localisation préférentielle dans les neurones cholinergiques, des médicaments cholinergiques ont donc été étudiés. Par ailleurs, comme il a été constaté un excès de fonctionnement du système GABAergique sur différents modèles, des inhibiteurs GABA font actuellement l'objet d'études cliniques. Des molécules ciblant d'autres systèmes de transmission du signal intéressent aussi la recherche thérapeutique, tout comme les agents neuroprotecteurs et antioxydants. Ce travail nous permettra de conclure quant aux tendances et aux espoirs thérapeutiques qui se dégagent parmi les différentes voies de recherche.

# Partie I :
# Causes et conséquences de la T21

## 1. Incidence

La probabilité d'avoir un enfant porteur d'une T21 augmente de façon exponentielle avec l'âge de la mère. L'incidence de la T21 est de 1/1200 à 20 ans, 1/700 à 30 ans, 1/350 à 35 ans, 1/250 à 38 ans, 1/100 à 40 ans, 5/100 à 45 ans et plus. L'incidence moyenne de la T21 est de 1/800 naissances en Europe de l'Ouest. Cependant, elle varie en fonction du lieu et du moment du recueil des données. Cette variation dépend notamment de la répartition des âges maternels dans la population considérée ainsi que le recours au diagnostic prénatal et au dépistage systématique [Verloes, 2004].

## 2. Etiologie

### 2.1. T21 par non-disjonction

La non-disjonction est d'origine méiotique maternelle dans environ 88 % des cas, méiotique paternelle à moins de 10 %, et mitotique postzygotique de 2 à 4 % [Coppedè, 2016].

#### 2.1.1. Aneuploïdie d'origine maternelle méiotique

Dans l'ovaire, environ 20 % du pool total d'ovocytes est aneuploïde, et ce nombre augmente avec l'âge [Jones, 2008].

##### 2.1.1.1. Rappel sur l'ovogenèse

Durant la vie fœtale, environ 7 millions d'ovocytes sont formés. À la naissance, seul 1 million est présent, puis de 400 000 à 600 000 à la puberté, et enfin 1000 à la ménopause. La majorité des follicules ovariens sont perdus par atrésie folliculaire, un processus apoptotique [Herbert *et al.*, 2015]. L'ovogenèse comprend deux divisions méiotiques (figure 1).

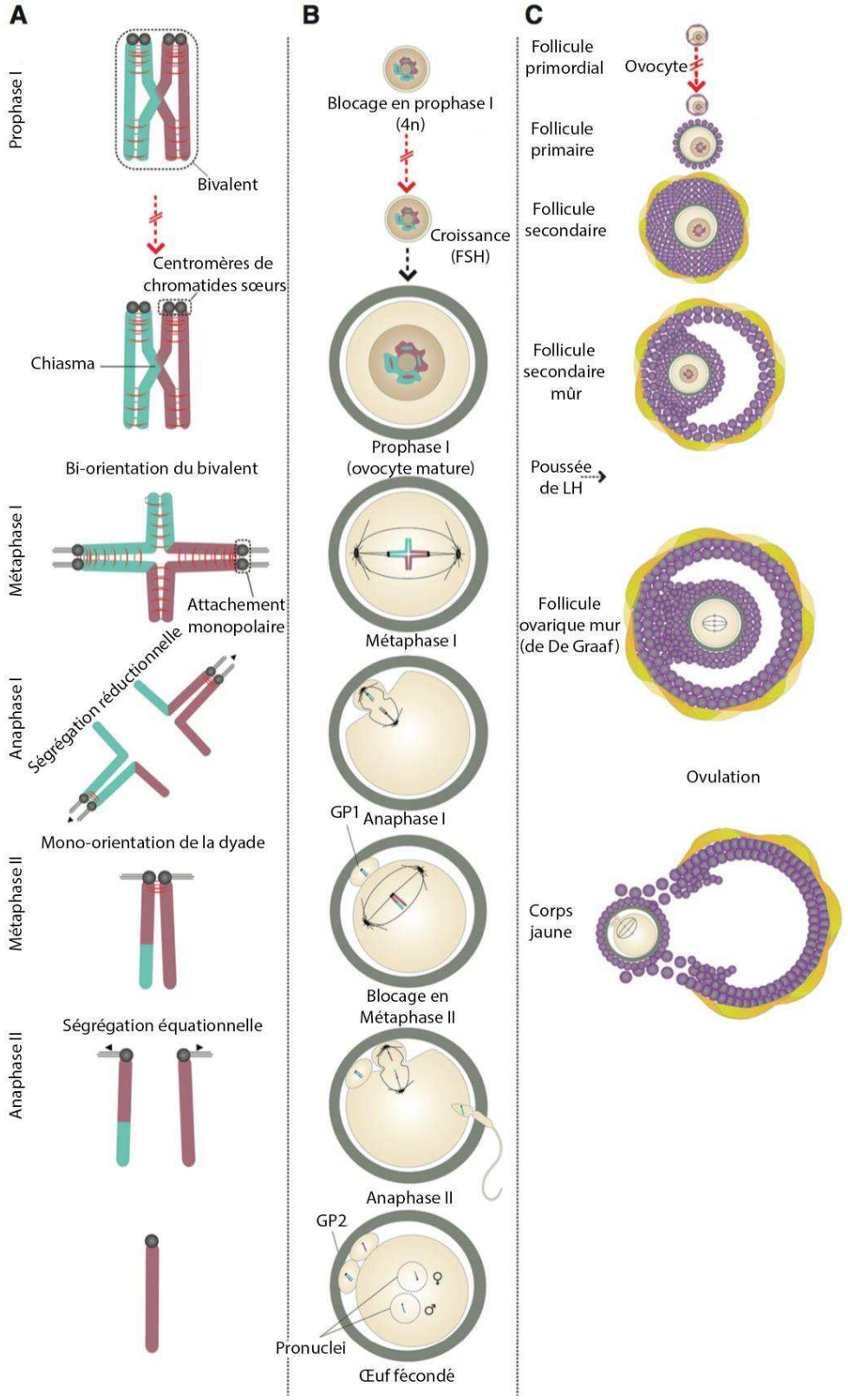



Figure 1 : Divisions méiotiques et ovogenèse. (**A**) Ségrégation des homologues pendant la méiose I. (**B**, **C**) Suite à la formation de chromosomes bivalents, arrêt des ovocytes en prophase I pour former des follicules primordiaux qui vont croître [Herbert *et al.*, 2015].

La recombinaison est initiée aux cassures double brin de l'ADN, et se termine par la formation de jonctions de Holliday (figure 2). Les crossing-overs se forment à la résolution de ces jonctions. La recombinaison entre les chromosomes homologues est activée par des complexes synaptonémaux* parcourant les chromosomes. Ces éléments axiaux incluent les cohésines, condensines, et d'autres protéines spécifiques. Le complexe cohésine stabilise et maintient la stabilité du bivalent jusqu'en anaphase I. La ségrégation correcte en méiose I requiert au moins un crossing-over par paire d'homologues [Herbert *et al.*, 2015].

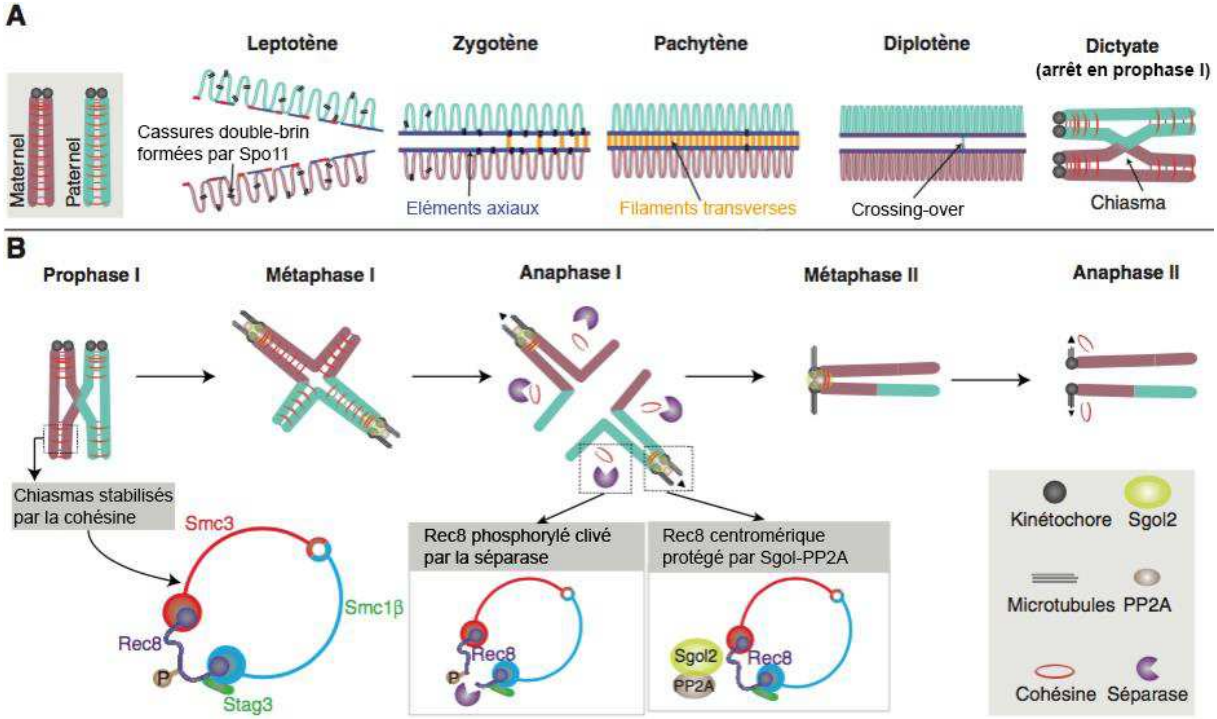



Figure 2 : Régulation de la structure des chromosomes lors de la méiose. (**A**) Recombinaison méiotique des homologues maternels et paternels répliqués, après entrée en prophase I. (**B**) Stabilisation des bivalents par des cohésines distales au chiasma. Alignement des chromosomes de la dyade sur le fuseau (méiose II) et clivage de la cohésine centromérique pendant l'anaphase II [Herbert *et al.*, 2015].

Des erreurs en méiose (figure 3) conduisent à des aneuploïdies. En cas d'erreurs de méiose I, l'ovocyte présente deux centromères différents lorsque la diploïdie résulte d'une non-disjonction, tandis que les centromères sont identiques lorsque l'erreur est une division prématurée. En cas d'erreurs de méiose II, les centromères sont identiques. Ces erreurs concernent plus fréquemment la paire maternelle que la paire paternelle.

* *cf.* Glossaire

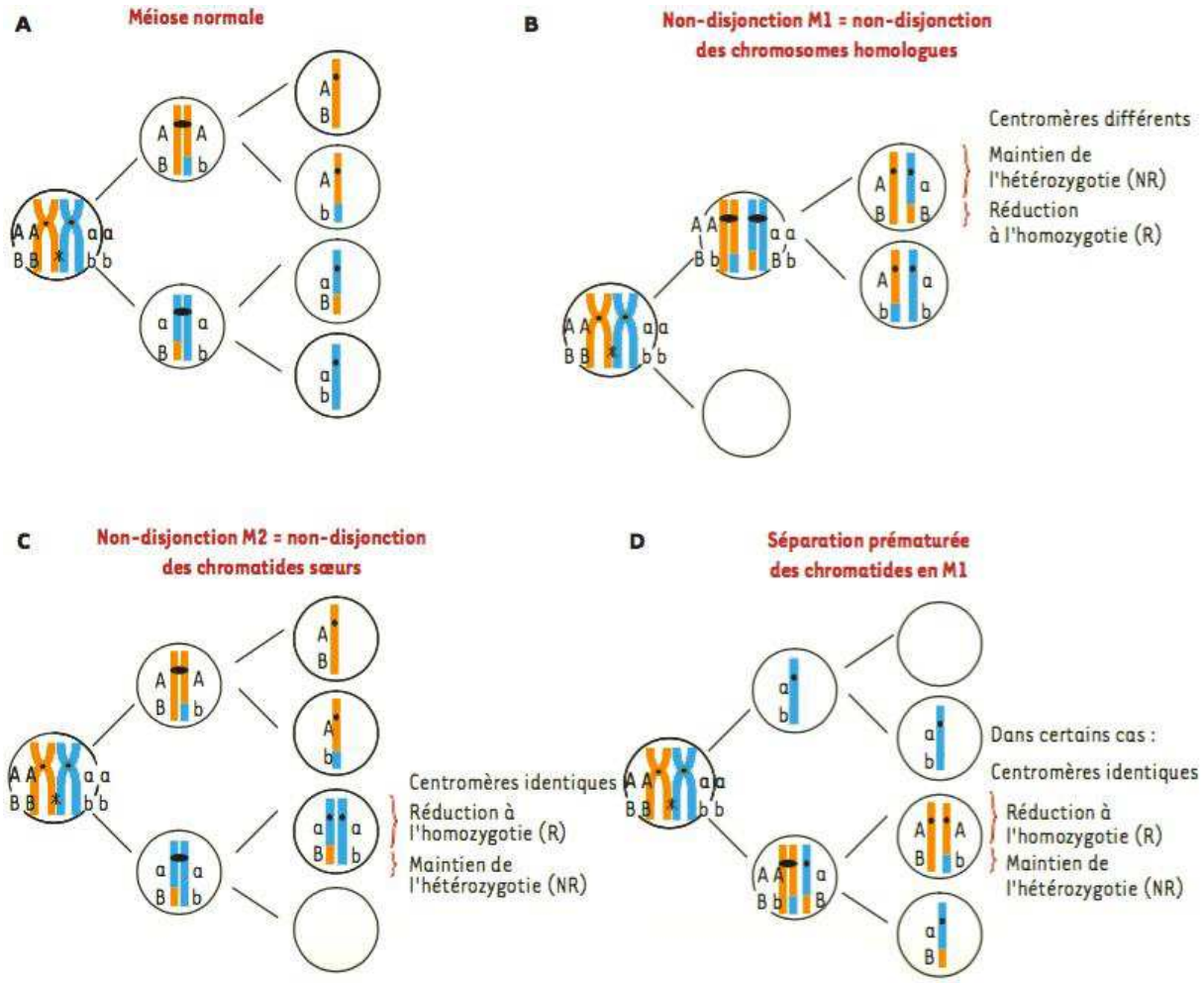



Figure 3 : Représentation des méioses (**A**) normale et erronées − non-disjonction (**B**) en M1, (**C**) en M2, et (**D**) séparation prématurée des chromatides en M1 [Turleau et Vekemans, 2010].

#### 2.1.1.2. Erreurs en méiose I de l'ovocyte

Les erreurs survenues lors de la méiose I se caractérisent par l'hétérozygotie. Les chromosomes homologues ne parviennent pas à réaliser une ségrégation réductionnelle. Le chromosome 21 étant de petite taille, il n'a typiquement qu'un seul crossing-over. Si la recombinaison échoue et que le chiasma n'est pas présent, aucun mécanisme n'assure la ségrégation des chromosomes homologues aux pôles opposés en métaphase I. Le nombre et la position (figure 4) des sites de recombinaison sont impliqués dans la non-disjonction. En effet, les chromosomes non recombinants sont à risque élevé de non-disjonction en méiose I. De même si les échanges sont télomériques. Quant aux échanges péricentromériques, ils augmentent le risque d'erreurs dites "en méiose II". En revanche, une recombinaison localisée sur la partie médiane du chromosome protège la tétrade des effets de l'environnement ovarien vieillissant [Lamb *et al.*, 2005].

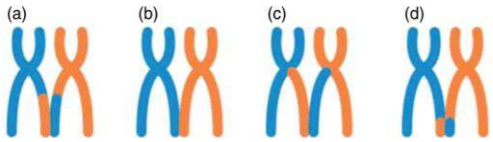



Figure 4 : Positions d'un crossing-over sur 21q (**a**) optimale, (**b**) absente, (**c**) trop proche et (**d**) trop éloignée du centromère [Hultén *et al.*, 2010a].

La perte de cohésion centromérique peut causer l'instabilité du fuseau. La figure 5 représente l'hypothèse de dégradation de la cohésine, basée sur des observations dans des ovocytes de souris. La cohésine mise en place au début de l'ovogenèse subit une déplétion pendant l'arrêt prolongé en prophase I. Il en découle une perte de la structure bivalent, ce qui, chez la souris, se manifeste par des homologues qui se retrouvent attachés par leurs extrémités distales. De plus les centromères soeurs se désunissent, ce qui peut conduire à leur séparation prématurée avant la ségrégation équationnelle ou réductionnelle.

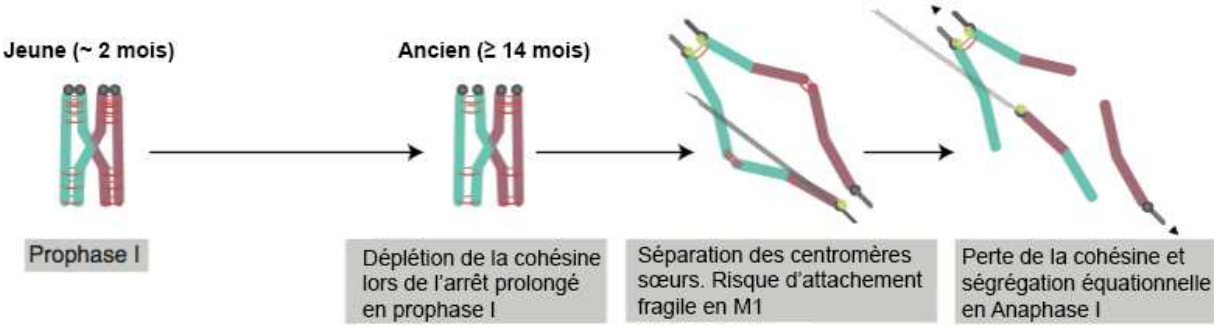



Figure 5 : Schéma résumant l'hypothèse de la dégradation de la cohésine [Herbert *et al.*, 2015].

Dans un ovocyte avec T21, un variant de la synapsis* peut conduire à des motifs de recombinaison différents (figure 6).

* *cf.* Glossaire

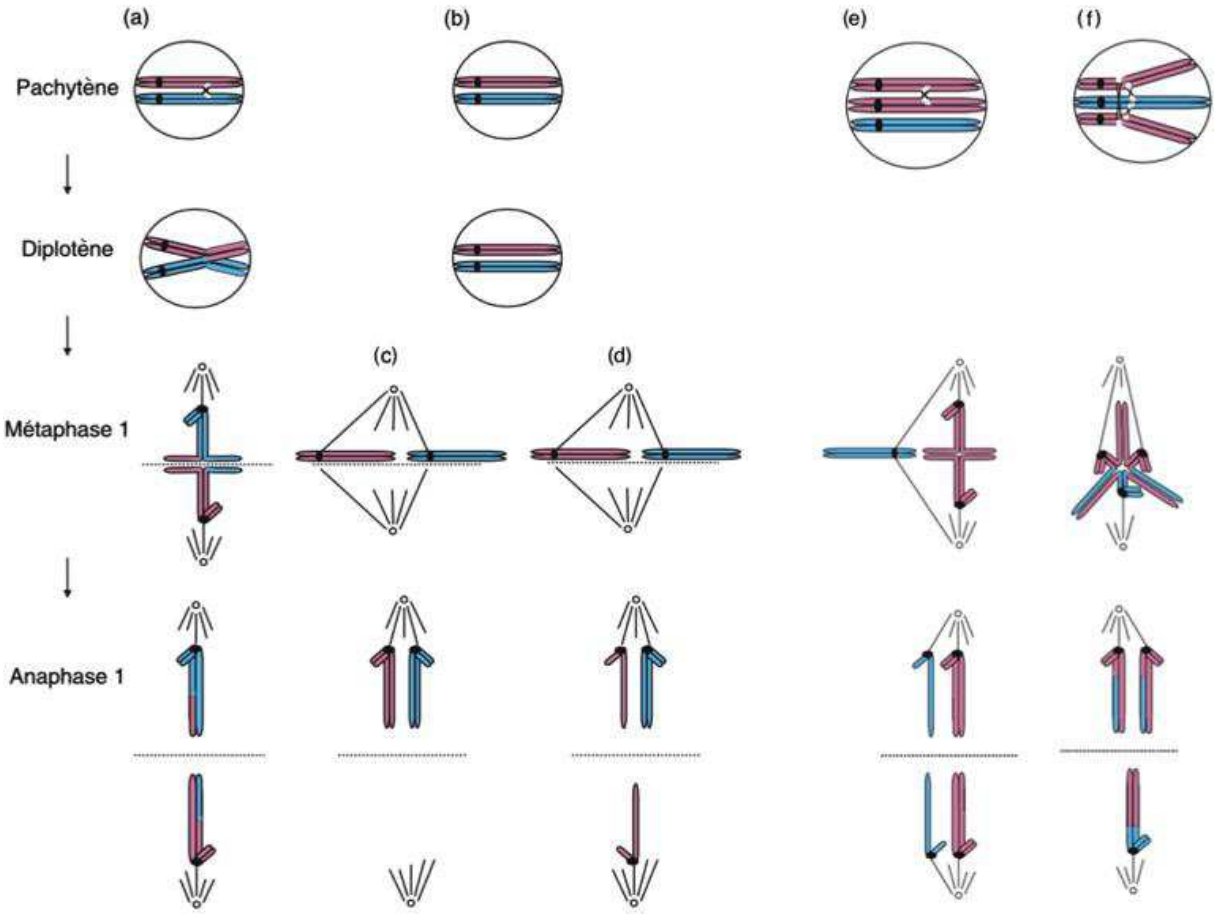



Figure 6 : Schéma de différents modes de ségrégation en méiose I et de non-disjonctions secondaires. (**a**) Appariement et crossing-overs typiques, attachement des kinétochores en métaphase I et séparation en anaphase I. (**b**) Absence de crossing-over et formation de chiasma pouvant conduire à (**c**) la non-disjonction primaire en anaphase I ou à (**d**) la séparation prématurée des chromatides (même type de ségrégation que pendant la mitose). (**e**) Formation d'un bivalent avec un chiasma au milieu de 21q et d'un univalent, où l'univalent subit une disjonction précoce conduisant à un chromosome 21 et une chromatide dans les deux cellules filles. (**f**) Formation d'un trivalent avec chiasma en position abérrante, conduisant à deux chromosomes 21 dans l'une des cellules filles et à un dans l'autre [Hultén *et al*., 2010a].

#### 2.1.1.3. Erreurs en méiose II de l'ovocyte

Les erreurs survenues lors de la méiose II se caractérisent par l'homozygotie. Celle-ci indique l'échec de ségrégation correcte des chromatides sœurs en anaphase II. Cependant, ceci a souvent pour origine une erreur de méiose I.

Il existe des facteurs de risque génétique de non-disjonction en méiose II, concernant davantage les jeunes mères en raison de l'effet de l'âge maternel. On retrouve parmi ceux-ci l'allèle ε4 de l'ApoE, qui est un allèle facteur de risque de la MA, et des polymorphismes

d'introns sur le gène de la préséniline. La mutation C677T du gène *MTHFR* est surreprésentée elle aussi. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de maladie vasculaire. La mutation C677T peut être à l'origine de vascularisation moins efficace, ce qui corrobore l'hypothèse de la microcirculation. Dans cette hypothèse, un déséquilibre hormonal initial perturbe la microvascularisation autour du follicule. Ceci entraine le rétrécissement du lit périfolliculaire et du flux sanguin. D'où l'hypoxie, l'hypercapnie et l'accumulation de produits anaérobies tels que l'acide lactique, qui contribuent à abaisser le pH intracellulaire de l'ovocyte. Ceci impacte la polymérisation de la tubuline. Par ailleurs, la taille du fuseau étant réduite, le positionnement du chromosome le rendra plus susceptible à la non-disjonction [Petersen et Mikkelsen, 2000]. Un délai important entre l'ovulation et la fécondation, comme il peut y en avoir avec certaines techniques de fécondation *in vitro*, est aussi un facteur de risque de non-disjonction en méiose II.

La séparation prématurée des centromères des chromatides sœurs, non détectées par le point de contrôle de l'attachement au fuseau mitotique, est une cause majeure d'aneuploïdie. En effet, elle conduit à la perte de la dyade requise pour la ségrégation correcte en méiose II [Herbert *et al.*, 2015].

La déplétion des cohésines méiotiques en prophase I participe à l'effet de l'âge maternel. La cohésine ne se renouvelle pas. De plus, des défauts de cohésine entrainent un glissement des chiasmas vers les extrémités des chromosomes durant la longue méiose II. Les bivalents sont donc plus susceptibles à une ségrégation aberrante [Kurahashi *et al.*, 2012].

#### 2.1.1.4. Effet de l'âge maternel et autres facteurs de risque de non-disjonction

L'effet de l'âge maternel, mis en évidence par Penrose dès 1933, peut être dû à la combinaison de plusieurs facteurs tels que [Sherman, 2005] :

- l'accumulation d'effets toxiques au cours de l'arrêt en prophase I de l'ovocyte ;
- la dégradation de la machinerie cellulaire méiotique dont : structure du fuseau, protéines de cohésion des chromatides sœurs, protéines motrices des microtubules au cours de l'arrêt en prophase I, cause d'erreurs en méiose I et II ;
- les changements dans le fonctionnement ovarien dus à une signalisation non-optimale, tel que la déplétion de CDH1, activateur de l'*anaphase-promoting complex/cyclosome* (APC/C) [Jones, 2008] ;

- la dégradation de l'environnement ovarien et utérin. Toutefois, l'effet de l'âge maternel s'observe uniquement dans les cas de transmission maternelle du chromosome surnuméraire, comme l'ont montré des études de l'origine parentale. Cela signifie que l'ovaire participe davantage que l'utérus à cet effet ;

- le raccourcissement des télomères lors du vieillissement, pouvant déstabiliser le bivalent [Jones, 2008].

L'âge de la grand-mère maternelle est aussi un facteur de risque, ainsi que son régime alimentaire plus ou moins riche en folates, mais ce dernier n'est pas prouvé [Kovaleva, 2010 ; Migliore *et al.*, 2009].

Le métabolisme des folates (figure 7) joue un rôle dans la survenue de non-disjonction. Les folates peuvent être abaissés par la diététique ou la génétique en rapport avec leur métabolisme. Un des facteurs génétiques identifiés est le polymorphisme de *MTHFR*, qui s'associe à l'augmentation de l'homocystéine. Celle-ci marque une diminution des folates. Ceci peut induire une hypométhylation péri-centromérique de l'ADN, et une altération de structure de la chromatine. Ces effets peuvent affecter les interactions ADN-protéines requises pour la cohésion centromérique et la ségrégation méiotique. En perturbant la formation des kinétochores, ils pourraient conduire à la non-disjonction [Sherman *et al.*, 2005].

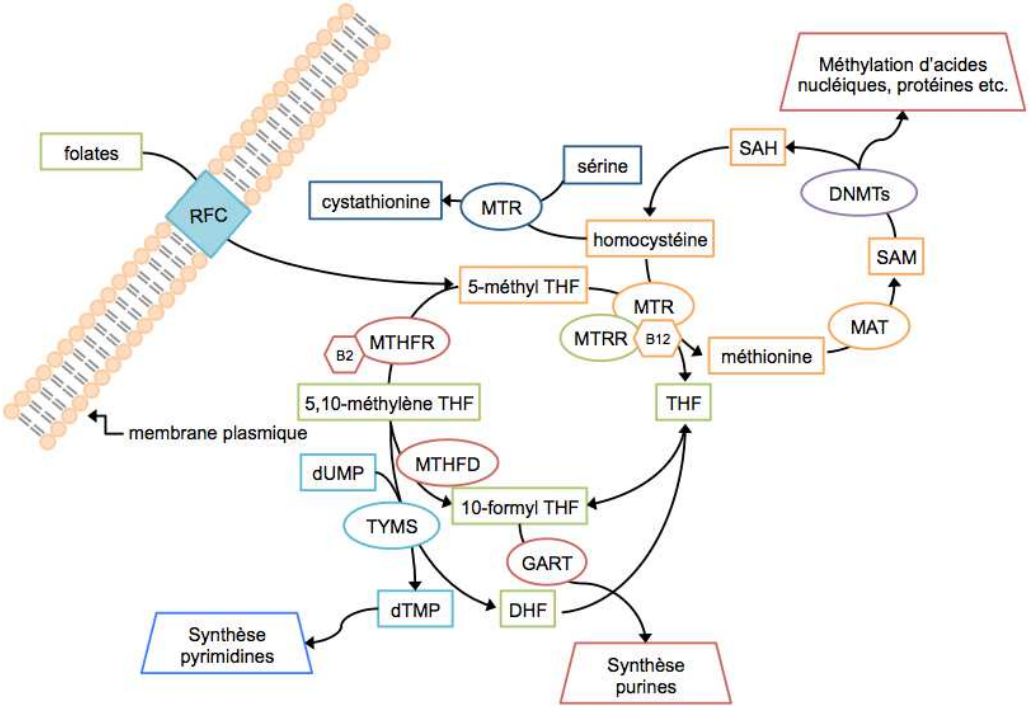



Figure 7 : Métabolisme des folates [d'après Coppedè, 2016].

La probabilité d'avoir un enfant atteint d'une T21 pour une mère jeune est augmenté par la combinaison d'un polymorphisme de *MTHFR* et du polymorphisme 80G>A du gène *SLC19A1* codant le *reduced folate carrier* (RFC). Plus récemment, des interactions ont été mises en évidence entre les variants de *MTHFR* et d'autres gènes du métabolisme des folates : thymidylate synthase (*TYMS*) et methionine synthase (*MTR*) [Migliore *et al*., 2009].

D'ailleurs, un grand nombre de gènes impliqués dans le métabolisme des folates, tels que *SLC19A1* et *CBS*, sont localisés sur le chromosome 21. Les embryons avec une T21 pourraient donc avoir des besoins en folates différents de ceux des embryons euploïdes. La prise de folates pendant la grossesse, les génotypes maternel et fœtal des gènes de la voie métabolique du folate, pourraient déterminer la viabilité ou non de ces fœtus avec T21 [Coppedè, 2015].

### 2.1.2. Aneuploïdie d'origine paternelle méiotique

Au cours de la spermatogenèse, les erreurs numériques sont moins fréquentes que les anomalies de structure des chromosomes. La plupart sont post-méiotiques, avec des ruptures de chromosomes et des fragments acentriques. Ces ruptures peuvent être réparées dans l'ovocyte après la fertilisation. Sans quoi, elles entrainent souvent un avortement spontané [Martin, 2008].

Concernant la T21, nettement moins de travaux ont étudié l'origine paternelle que maternelle. L'étiologie de la non-disjonction paternelle reste donc mal connue. Cependant lors de la spermatogenèse, les cellules entrant en méiose passent d'un stade à l'autre sans délai à partir de la puberté, ce qui est une différence majeure entre les sexes. Il n'y a pas d'arrêt long en méiose I contrairement à l'ovogenèse (figure 8). Les cellules germinales se divisent en continu.

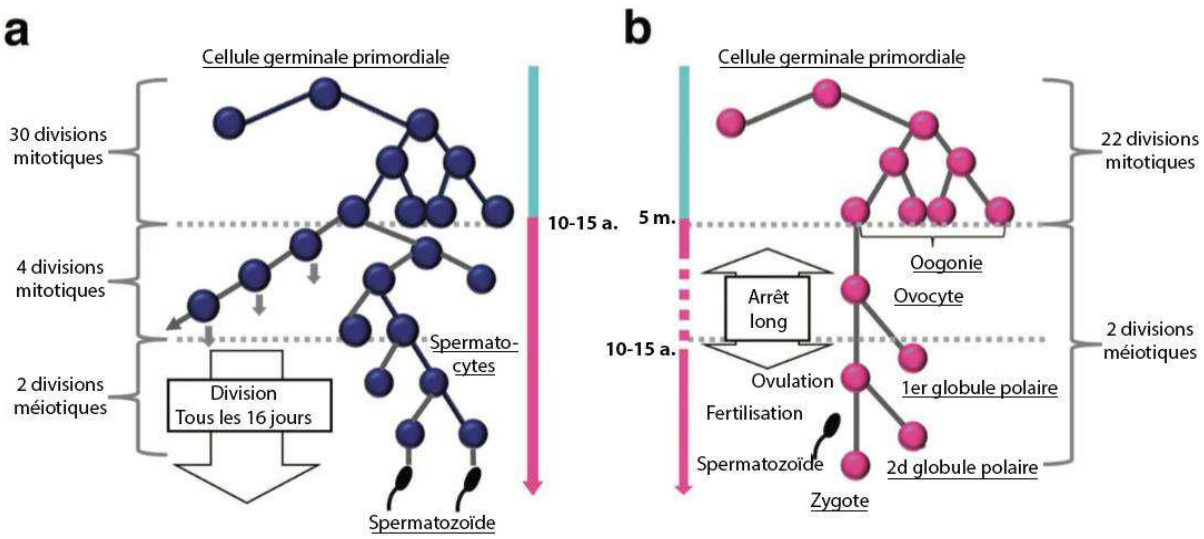



Figure 8 : Schéma des différences entre la gamétogenèse mâle (a) et femelle (b) [Kurahashi *et al.*, 2012].

La non-disjonction paternelle comprend plus d'erreurs de méiose II (2/3) − tandis que dans la non-disjonction maternelle les erreurs de méiose I prédominent (2/3). Les mécanismes associés sont donc probablement différents [Petersen, 2000]. Rappelons que moins de 10 % des cas de T21 proviennent d'erreurs de spermatogenèse. L'une des raisons est le degré de mosaïcisme fœtal plus faible dans les testicules que dans les ovaires. Cette différence pourrait s'expliquer par un mécanisme de contrôle du cycle cellulaire plus strict dans la méiose des cellules mâles que dans celle des cellules femelles [Hultén *et al.*, 2010b]. Les chromosomes des spermatozoïdes ont moins de crossing-overs que ceux des ovocytes, mais leur régulation y est plus stricte [Herbert *et al.*, 2015].

Comme pour les gamètes femelles, l'infertilité augmente la fréquence d'anomalies chromosomiques des gamètes mâles. De plus, l'âge paternel augmente le risque d'anomalies structurelles. La fréquence de disomie 21 entre le sujet jeune et âgé varie d'un facteur 2 [Martin, 2008]. Cependant à ce jour, aucune certitude n'est établie à propos de l'existence ou non d'un effet de l'âge paternel sur la survenue de T21 [Fonseka et Griffin, 2011]. La nutrition a un impact, mal connu, sur l'aneuploïdie dans les spermatozoïdes. Les hommes ayant un apport élevé en folates présentent moins de gamètes disomiques 21 que ceux ayant un apport plus faible. Ceci est une preuve de l'importance des folates dans les événements non disjonctionnels humains [Coppedè, 2009].

Une meilleure compréhension de l'origine paternelle et l'identification de facteurs de risques additionnels seront rendus possibles par les progrès techniques, les ressources génomiques en libre accès et les approches interdisciplinaires [Sherman, 2005].

### 2.1.3. Aneuploïdie d'origine postzygotique mitotique

Les erreurs mitotiques ne sont pas associées à l'âge paternel, ni maternel [McCoy *et al.*, 2015]. Elles peuvent survenir à des stades variables du développement de l'embryon. Ceci donnera lieu à une T21 homogène ou en mosaïque.

#### 2.1.3.1. T21 homogène

Il s'agit de la T21 dite libre ou totale. Le caryotype est 47,XX,+21 ou 47,XY,+21 (figure 9). Elle concerne 90 à 95 % des cas de T21 [Papavassiliou *et al.*, 2014].

Figure 9 : Caryotype en bande G d'une T21 libre [Verloes *et al.*, 2004].

#### 2.1.3.2. T21 en mosaïque

Le principal mécanisme impliqué dans la genèse du mosaïcisme disomique / trisomique est la perte d'un chromosome pendant l'embryogenèse, appelé correction de trisomie. Cette perte survient à la division mitotique, mais fait suite à une erreur méiotique (*cf.* chapitres 2.1.1 et 2.1.2), à l'origine de l'aneuploïdie. Le stade où survient l'erreur affectera la lignée cellulaire et l'extension de l'aneuploïdie. Un mosaïcisme initié dans les stades précoces de l'embryogenèse, comme la blastulation, conduira à un mosaïcisme généralisé où presque tous les tissus sont affectés. À l'inverse, une erreur de ségrégation survenant plus tardivement peut affecter une proportion de cellules plus faible, ou confinée à certains tissus.

Le mosaïcisme confiné à la lignée germinale est difficilement détectable. On note d'ailleurs que la prévalence d'un mosaïcisme germinal chez les parents d'un enfant ayant le syndrome est estimée à 5,3 % [Delhanty *et al.*, 2011]. Si la lignée cellulaire aneuploïde n'inclue pas les gamètes, la descendance sera sans syndrome, et ce quelle que soit son extension [Azevedo et Damasceno, 2013].

Les cellules euploïdes et triploïdes d'un individu mosaïque ont la même empreinte génétique à l'exception d'un chromosome 21 présent ou absent, et la même exposition environnementale. Ceci permet de comparer des données comme l'expression génique et les patterns de méthylation en s'affranchissant des facteurs environnementaux. Il est ainsi possible de mettre en évidence les effets biologiques spécifiquement dus à la T21, qui seront développés au chapitre 5 de cette partie I [Papavassiliou *et al.*, 2014].

En résumé, les sujets porteurs de T21 en mosaïque ont une présentation clinique variable, allant du phénotype pouvant évoquer une T21 homogène à l'absence totale de caractères, selon la proportion de cellules trisomiques dans les divers organes [Verloes *et al.*, 2004].

### 2.2. T21 par translocation

La translocation est l'anomalie chromosomique la plus fréquente, elle concerne une personne sur 500. Dans le cas de la fusion de deux chromosomes acrocentriques, on parle de translocation robertsonnienne. La translocation est équilibrée si elle concerne le locus réciproque de chaque chromosome. C'est alors un simple réarrangement sans ajout ni perte de matériel génétique. Dans le cas contraire (exemple de la figure 10), la translocation est déséquilibrée, avec des conséquences phénotypiques.

Les translocations robertsonniennes les plus fréquentes sont rob(13,14) et rob(14,21). Cette dernière peut donner une T21 quasi-complète [Egozcue *et al.*, 2000]. Ces translocations apparaissent soit spontanément, soit, dans un tiers des cas, elles sont héritées d'un parent ayant une translocation équilibrée.

Les causes de la survenue des translocations déséquilibrées restent peu claires. L'exposition aux radiations est le seul facteur de risque établi avec certitude. L'effet de l'âge maternel, quant à lui, n'est pas observé dans la T21 par translocation [Pastva *et al.*, 2004].

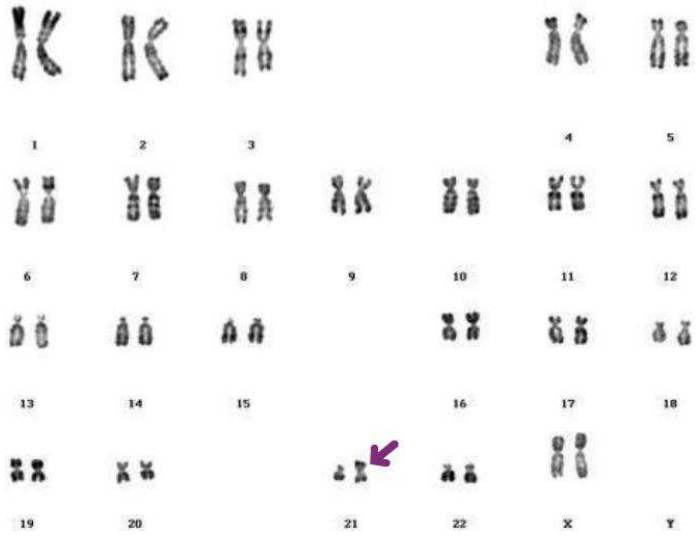



Figure 10 : Caryotype en bande R d'une T21 par translocation robertsonienne entre 2 chromosomes 21 (isochromosome) [Verloes *et al.*, 2004].

### 2.3. Remarques conclusives

La non-disjonction est un phénomène qui se produit relativement fréquemment et à différents stades de la méiose. Le séquençage de l'ADN d'ovocytes et de globules polaires permettra de mieux comprendre les relations entre la configuration chiasmatique, l'âge maternel et le risque de ségrégation aberrante. Quelle que soit l'étiologie, la variabilité phénotypique est importante, particulièrement dans les cas de mosaïcisme.

## 3. Dépistage et diagnostic

### 3.1. Généralités sur le dépistage et le diagnostic

La T21 fait l'objet de programmes de dépistage anténatal basés sur l'âge maternel, les marqueurs sériques maternels (MSM), ou l'échographie. Le diagnostic prénatal repose sur l'étude du caryotype fœtal. Le dépistage et le diagnostic prénataux de la T21 sont deux étapes successives du processus de choix éclairé de la femme enceinte (figure 11).

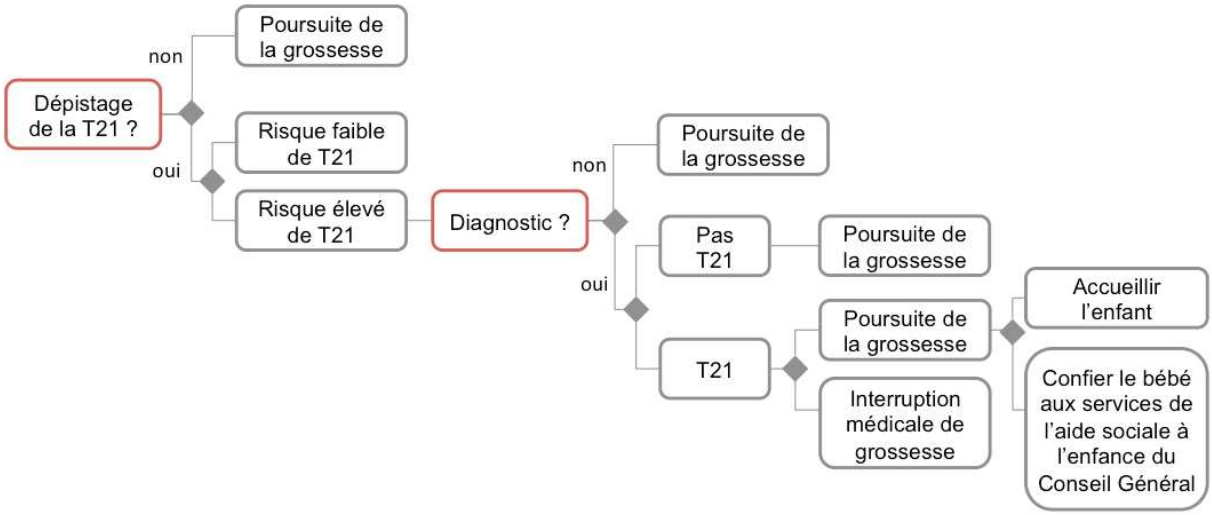



Figure 11 : Choix éclairé de la femme enceinte [d'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), 2014].

Le dépistage prénatal désigne l'ensemble des techniques proposées aux femmes enceintes dans le but d'identifier celles ayant un risque augmenté de donner naissance à un enfant porteur d'une T21, selon la Haute Autorité de Santé (HAS). Le diagnostic prénatal, quant à lui, vise à déterminer *in utero* si l'embryon ou le fœtus est porteur ou non [Eckmann, 2014].

Selon la loi du 29 juillet 1994 du code de la santé publique, le diagnostic prénatal peut conduire à une proposition d'interruption médicale de grossesse s'il y a « une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Ceci pose les questions éthiques du diagnostic prénatal : à partir de quelle gravité d'une affection l'interruption de grossesse est-elle justifiée, et le serait-elle toujours en présence d'un traitement [Verloes, 2004] ?

## 3.2. Méthodes de dépistage anténatal actuelles

### 3.2.1. Imagerie fœtale

La principale méthode d'imagerie fœtale utilisée est l'échographie. Comme elle ne présente aucun risque pour le fœtus, elle peut être appliquée de façon systématique, sans suspicion préalable. Plus de 90 % des fœtus, en France, sont soumis à un diagnostic prénatal échographique, et plus de 60 % des malformations graves sont détectées par cet examen [Verloes, 2004].

#### 3.2.1.1. Clarté nucale

L'échographie au premier trimestre de grossesse montre une accumulation de fluide derrière le cou, entre l'ectoderme et le mésoderme (figure 12). Ce signe est visible dès le premier trimestre chez environ 75 à 80 % des fœtus porteurs d'une T21. Il est non spécifique, car associé aussi aux trisomies 13, 18, au syndrome de Turner, aux anomalies des gonosomes, et à d'autres pathologies [Chen, 2010].

Il peut se rencontrer chez tous les fœtus, de manière transitoire, entre la dixième et la quatorzième semaine de gestation. Les pathologies fœtales sont caractérisées par une épaisseur nucale supérieure à trois millimètres, mesurée à trois reprises en conditions optimales de réalisation de l'échographie selon les recommandations. L'ampleur de la variation augmente le risque de T21. La mesure de clarté nucale combinée au test du sérum maternel permet d'identifier 97 % des fœtus porteurs de T21, dont 5 % de faux positifs [Eckmann, 2014].

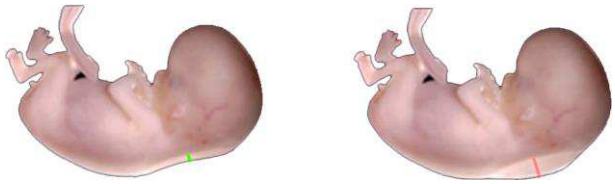


Figure 12 : Clarté nucale courante et clarté nucale épaissie [Nafziger, 2014].

Bien que les premières recherches sur ce phénomène aient été publiées pour la première fois en 1987, l'étiologie, probablement multigénique-multifactorielle, reste floue à ce jour. La combinaison des facteurs suivants a été postulée :

- 1 : anomalies des composants de la matrice extracellulaire altérée, pouvant altérer le développement des organes. La surexpression des gènes *COL6A1*, *COL6A2*, codant les chaînes α-1 et α-2 du collagène de type IV, rend les tissus plus élastiques. La surexpression de *superoxyde dismutase (SOD)1*, qui prend en charge les espèces réactives de l'oxygène, réduit la dépolymérisation par oxydo-réduction du hyaluronane. Ce polysaccharide présent dans le derme est très hydrophile, ce qui favorise la persistance de l'œdème.

- 2 : anomalies hémodynamiques dont l'association n'a pas été démontrée : rétrécissement de l'isthme aortique, donc augmentation des forces de compression, majorée par le fait que le fœtus a tendance à reposer sur son dos.

- 3 : lymphangiogenèse perturbée ou retardée, due à des anomalies de signalisation et de migration des cellules de la crête neurale. Ceci se traduit par un œdème mésenchymal, et des anomalies de l'arche aortique et cardio-vasculaires [Chen, 2010].

Certains auteurs associent l'épaisseur nucale à des anomalies de plicature des tissus mous et de composition du tissu conjonctif sous-cutané, tandis que d'autres considèrent son étiologie hémodynamique : il serait le résultat de la maladie cardiaque congénitale et de l'obstruction lymphatique. L'épaississement nucal pourrait aussi être lié, directement ou indirectement, à de faibles niveaux apoptotiques dans les cellules du muscle nucal, des tissus mous et du muscle cardiaque [Diogo, 2015].

Dans la plupart des cas, la clarté nucale disparaît après 14 à 20 semaines. Ceci est permis par le développement du système lympathique et de la fonction rénale, ainsi que de la chute de la résistance vasculaire. Un diagnostic différentiel est l'hygroma kystique, mais celui-ci persiste à la naissance chez les sujets sans T21 [Nafziger, 2014].

#### 3.2.1.2. Autres signes échographiques

Plusieurs signes échographiques ont été utilisés pour détecter les fœtus trisomiques 21. Parmi ceux-ci, des signes majeurs sont retrouvés chez 25 à 30 % des fœtus ayant une T21, tels que le canal atrioventriculaire et l'atrésie duodénale. En outre, des signes mineurs sont retrouvés chez au moins 50 à 70 % des fœtus porteurs de T21. Il s'agit notamment de paramètres biométriques comme les longueurs fémorale et humérale, plus courtes. Ces signes ont été utilisés pour calculer un coefficient de risque relatif, de façon analogue au calcul de risque réalisé pour les MSM [Verloes, 2004].

Il y a dans la T21 un retard de développement. Par exemple les os du nez se développent après la 24$^{ème}$ semaine chez un fœtus ayant une T21 et à la 10$^{ème}$ semaine chez un fœtus euploïde. Une hypothèse est que la disparition de muscles tels que les contrahens et platysma (figure 13) pendant les stades précoces du développement de l'être humain euploïde est liée à l'apoptose, et donc que la persistance fréquente de ces muscles ataviques jusqu'aux étapes ultérieures d'ontogenèse chez les individus porteurs d'une trisomie (13, 18 ou 21) est associé à une apoptose musculaire diminuée. Néanmoins une augmentation de l'apoptose dans les neurones, les granulocytes et les lymphocytes a été suggérée chez ces mêmes individus. On aurait donc un scénario type mosaïque avec plus d'apoptose dans certains tissus et moins dans d'autres. En outre, il y a peut-être un décalage entre les systèmes nerveux (par exemple, plus d'apoptose des cellules neuronales) et musculaire (moins d'apoptose et présence de muscles supplémentaires), cette hypothèse peut aussi faire la lumière sur l'étiologie de l'hypotonie (faible tonus musculaire) qui est présent chez presque tous les bébés ayant une T21 [Diogo, 2015].

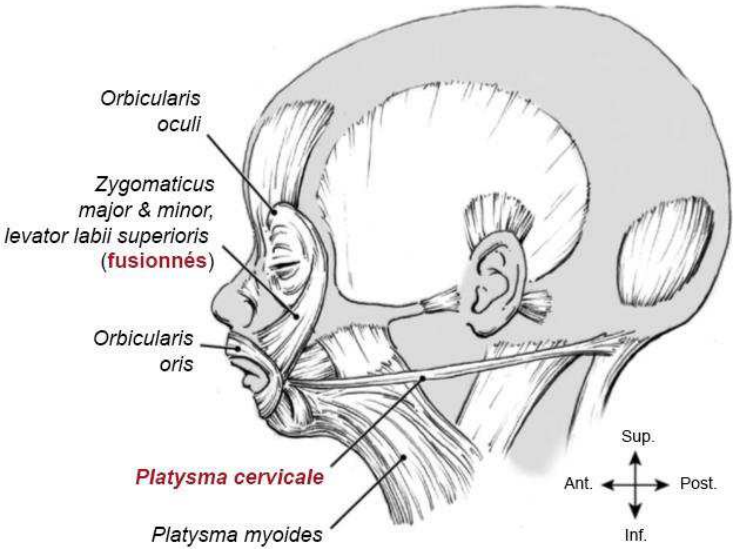



Figure 13 : Dysmorphie musculaire craniofaciale de la T21 [Diogo, 2015].

### 3.2.2. Dosage des marqueurs sériques

Le syncytiotrophoblaste a de nombreuses fonctions telles que l'échange d'ions et de nutriments, la synthèse de stéroïdes et d'hormones peptidiques. Certaines de ces hormones sont modifiées si le fœtus porte une T21 (figure 14), permettant leur utilisation dans le cadre du dépistage de la T21. Globalement, les produits fœtaux diminuent {alpha-fœtoprotéine (AFP), estriol non conjugué (uE3)} tandis que les produits maternels augmentent {hormone chorionique gonadotrope (hCG), inhibine, activine}. L'inhibine A augmente dans le sérum maternel mais diminue dans le fluide amniotique [Lambert-Messerlian, 2015].

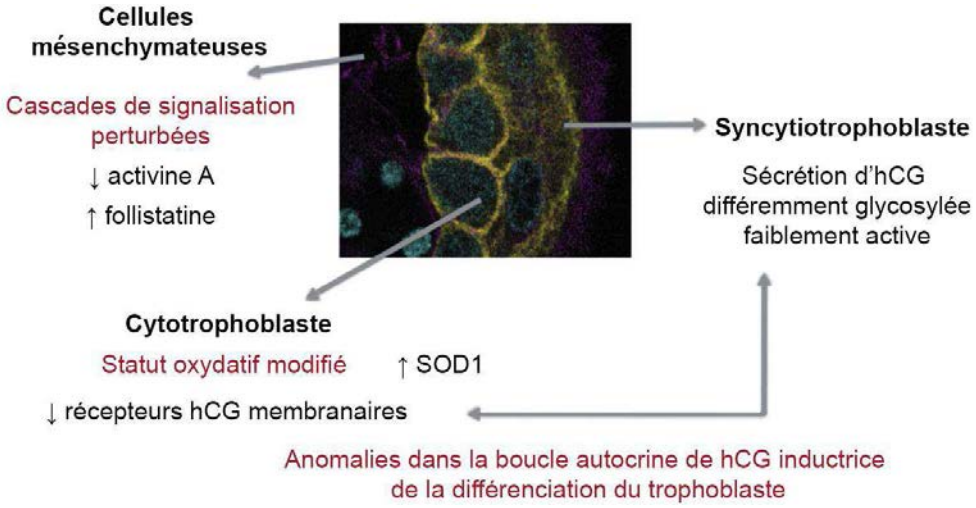



Figure 14 : Principales modifications cellulaires dans le trophoblaste avec T21 [Pidoux, 2012].

#### 3.2.2.1. La sous-unité β libre de hCG

L'hormone hCG est une hormone stéroïde placentaire, agissant directement sur la différentiation du trophoblaste. Les cellules trophobastiques trisomiques 21 produisent hCG sous une forme différemment glycosylée. De plus, elles expriment à leur surface peu de récepteurs matures *Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor* (LH/CGR), les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) activés par l'hormone lutéinisante (LH) et hCG. Cette augmentation de l'hCG perturbe les processus conduisant à la fusion membranaire du syncytiotrophoblaste.

Ces anomalies fonctionnelles sont réversibles, *in vitro*, par traitement des cellules cytotrophoblastiques par hCG synthétique [Malassiné, 2010]. Par ailleurs, la fusion cellulaire est rétablie par un traitement antioxydant (N-acétylcystéine). En revanche, la capacité à secréter hCG n'est pas restaurée [Pidoux, 2012].

#### 3.2.2.2. L'estriol non-conjugué

L'uE3 est une hormone stéroïde synthétisée par l'unité fœto-placentaire. Il est lié à la croissance fœtale et placentaire. Il a été mis en évidence en 1988 comme marqueur de la T21. Le taux sérique d'uE3 est inférieur aux valeurs usuelles, chez les femmes dont le fœtus présente une T21. À la fin des années 1980, le test combiné du sérum maternel est mis au point. Il mesure AFP, uE3 et hCG [Eckmann, 2014].

#### 3.2.2.3. L'α-fœtoprotéine (AFP)

AFP est une hormone protéique sécrétée par le foie et l'intestin du fœtus. AFP a été mise en évidence en 1976 comme marqueur des défauts de fermeture du tube neural, et en 1988 comme marqueur de la T21. Le taux sérique d’AFP est inférieur aux valeurs usuelles, chez les femmes dont le fœtus présente une T21. Cette réduction est associée à une perturbation de son transfert placentaire et de sa sécrétion, et à une moindre stabilité. Celles-ci pourraient être imputables à des anomalies de glycosylation de la molécule [Eckmann, 2014].

#### 3.2.2.4. La *Pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A)

La PAPP-A est une glycoprotéine tétramérique, synthétisée par le trophoblaste. Elle joue un rôle protecteur vis-à-vis du système immunitaire maternel. Les mécanismes qui sous-tendent la réduction de la PAPP-A sont similaires à ceux responsables de celle de l'AFP [Eckmann, 2014].

#### 3.2.2.5. L'inhibine A

En 1996, l'inhibine A est ajoutée au triple marqueur précédent. Inhibine A, activine A, et follistatine sont mesurées dans le sérum maternel à des concentrations importantes pendant la grossesse. L'inhibine A est une glycoprotéine synthétisée par les cellules de la granulosa chez la femme. En présence de T21, les taux d'AFP maternels sont élevés, avant 14 semaines de grossesse [Eckmann, 2014]. L'activine, ses récepteurs et les molécules associées sont très fortement impliqués dans le développement de la souris. Chez l'homme, ses effets sont mal compris [Lambert-Messerlian, 2015].

### 3.2.3. Programmes de dépistage anténatal

Dès les années 1970, des programmes de dépistage systématique, dit de masse, ont été proposés aux femmes âgées de plus de 35 à 38 ans selon les pays. En France, une amniocentèse est proposée systématiquement aux femmes âgées de 38 ans ou plus. Ce seuil a été ainsi fixé car, à cet âge, la probabilité de fausse couche liée à l'amniocentèse équivaut à celle de trouver un fœtus atteint de T21 (soit 1/250).

Depuis, divers programmes se sont développés (tableau 1). Ils sont basés sur une combinaison de 2 ou 3 marqueurs (« *triple test* »), au premier trimestre (entre 11 et 14 semaines) ou au deuxième trimestre (entre 14 et 18 semaines). Dans une étude belge récente, l'incidence observée de la T21 a été réduite de moitié environ en 10 ans, pour s'établir aux alentours de 1/1500 naissances, suite à la généralisation du dépistage sérique maternel.

Un effet secondaire à la généralisation du dépistage systématique de la T21 semble être la moindre acceptation des enfants porteurs d'une T21 non dépistés *in utero*. Le taux d'abandon à la naissance en France est en augmentation, en 2004 il atteignait 15 à 20 % des nouveaux-nés présentant une T21 [Verloes, 2004].

Tableau 1 : Les trois possibilités de dépistage de la T21 fœtale [Abbara, 2017].

| | Dépistage du 1er trimestre (calcul du risque combiné) | Dépistage du 2ème trimestre (calcul du risque intégré) | Dépistage du 1er trimestre (calcul simple du risque par dosage des MSM) |
|---|---|---|---|
| Semaines d'aménorrhée (SA) | 11 à 13 SA et 6 jours | 14 à 17 SA et 6 jours | 14 à 17 SA et 6 jours |
| Dosage des MSM | • Sous-unité β libre de l'hCG<br>• PAPP-A | • Sous-unité β libre de l'hCG<br>• uE3<br>• AFP | • Sous-unité β libre de l'hCG<br>• uE3<br>• AFP |
| Echographie | • Clarté nucale<br>• Longeur cranio-caudale | • Clarté nucale<br>• Longeur cranio-caudale | - |

### 3.2.4. Test de dépistage prénatal non invasif (DPNI)

Le DPNI a été mis en place en vue de diminuer le taux de gestes invasifs et le risque inhérent. L'une des principales contraintes du DPNI est la faible quantité d'ADN fœtal circulant (cfDNA) dans le sang maternel, à savoir entre 3 et 6 % de l'ADN circulant selon l'âge gestationnel, soit environ 50 copies/mL dans le plasma maternel. Cet ADN provient du relargage extracellulaire des cellules issues du syncytiotrophoblaste. Par ailleurs, en raison du chimérisme fœto-maternel, les séquences génomiques maternelles et fœtales ne sont pas toujours différenciables, lorsque les gènes sont présents à la fois chez la mère et chez le fœtus.

En 2014, cinq laboratoires se spécialisaient dans le séquençage de l'ADN fœtal. Les approches utilisées sont un séquençage ciblé sur des loci non polymorphes ("*target*") ou sur l'ensemble du génome ("*whole genome*"). Le dosage chromosomique s'effectue par un séquençage massivement parallèle (MPS). Cette approche consiste en la différenciation de l'ADN maternel et fœtal, leur séquençage, puis l'analyse bioinformatique [Eckmann, 2014]. À l'heure actuelle, les laboratoires Cerba et Biomnis proposent le DPNI, ainsi que depuis janvier 2016 certains centres hospitaliers. Ce test n'est pas encore remboursé par la Sécurité Sociale.

## 3.3. Méthodes de diagnostic anténatal

Le diagnostic prénatal doit légalement être précédé d'une consultation en conseil génétique. En cas de diagnostic invasif, il faut accéder à un tissu fœtal. Cet accès se fait par

amniocentèse, choriocentèse ou cordocentèse, techniques présentant des risques pour le fœtus [Verloes, 2004].

### 3.3.1. Caryotype fœtal

La réalisation du caryotype fœtal permet de déterminer l'ensemble des chromosomes et de leurs aberrations d'une taille minimale de $2x10^6$ bases. La bande chromosomique 21q22 établit un diagnostic certain (pathognomonique), et caractérise la forme sévère de la maladie. Le délai de réalisation du caryotype est compris entre 10 et 21 jours [Eckmann, 2014].

Les indications du caryotype fœtal qui permettent son remboursement par la Sécurité Sociale sont les antécédents d'anomalies chromosomiques, la présence d'une anomalie chromosomique chez un parent ou un facteur de risque le justifiant.

### 3.3.2. Hybridation fluorescente *in situ* (FISH) dans les noyaux en interphase

En cas de diagnostic tardif ou de forte suspicion échographique, il est possible de recourir à une méthode rapide de marquage des noyaux en interphase par FISH, avec des sondes d'ADN spécifiques du chromosome 21. Cette méthode rapide (moins de 24 heures) permet de dénombrer les chromosomes 21, mais ne permet pas d'étudier l'ensemble du caryotype ni de séparer les trisomies libres de celles par translocation [Verloes, 2004].

### 3.3.3. PCR quantitative fluorescente (QF-PCR)

La technique de la PCR quantitative fluorescente est basée sur l'amplification de régions chromosomiques très polymorphes. Ces régions regroupent les marqueurs microsatellites et les répétitions en tandem (STR). Cette méthode est automatisable et plus facile à réaliser que la technique FISH interphasique [Eckmann, 2014].

## 3.4. Remarques conclusives

Le dépistage anténatal et le diagnostic de la T21 sont deux étapes successives qui permettent d'accompagner les femmes enceintes dans le processus de décision. Plusieurs marqueurs échographiques et biologiques sont utilisés en combinaison. Par ailleurs, le dépistage prénatal basé sur la détection d'ADN fœtal circulant facilite le diagnostic.

## 4. Conséquences du génotype sur le phénotype

### 4.1. Génotype de la T21

Le séquençage du bras long du chromosome 21 humain (HSA21) a été réalisé en 2000. Selon le projet *Encyclopedia of DNA elements* (ENCODE), la définition courte du gène est « l'union de séquences génomiques qui codent un ensemble cohérent de produits fonctionnels potentiellement chevauchants ». Le nombre de gènes est sous-estimé, car il ne prend pas en compte les gènes codant des exons ("*single exon*"), les molécules d'ARN non-codantes et les pseudogènes.

La cartographie de HSA21 est représentée en Annexe 1 [Ensembl 25]. Les séquences conservées non-géniques (CNG), non-codantes (CNC), et multiples (MCS) se trouvent surtout dans les régions pauvres en gènes de 21q. Ils représentent 1 % de 21q et ne sont pas fonctionnellement transcrits. Environ 80 % de ces séquences sont localisés dans les régions intergéniques, alors que les 20 % restants sont situés dans les introns. La conservation remarquable sur plus de 300 millions d'années d'évolution indique que les CNG sont très probablement fonctionnelles, mais leurs fonctions sont inconnues. Une partie des CNG pourraient être des régulateurs de transcription agissant en *cis* ou en *trans*, ou des éléments structuraux de la chromatine. Il est possible qu'elles aient des fonctions non encore connues. Bien que leur implication dans les différents phénotypes de la T21 est inconnu, les CNG restent des éléments intéressants de pathogenèse [Antonarakis et Epstein, 2006].

L'épissage génère de multiples transcrits d'un gène. Les exons de gènes précédemment considérés comme séparés peuvent être épissés ensemble pour générer de nouveaux transcrits. Des transcrits de fusion, codés par deux ou plusieurs gènes précédemment considérés comme séparés ont été rapportés dans la littérature biomédicale. Par exemple, un transcrit est codé par des exons des gènes *DONSON* et *ATP50* du chromosome 21. Il reste encore à déterminer si ces transcrits codent des protéines avec de nouvelles fonctions [Wiseman, 2009].

### 4.2. Généralités

#### 4.2.1. Gènes et pseudogènes

Le catalogue de gènes précis de 21q n'est pas encore entièrement connu. Le nombre total de gènes codant des protéines est estimé entre 271 et 364. L'analyse informatique a fourni les premières preuves de la présence de plus de 5 molécules de microARN sur 21q. Les microARN régulent l'expression d'autres gènes. Il est connu que 21p contient environ

40-50 copies de gènes codant la ribonucléotide réductase (RNR). De nombreux pseudogènes ont été identifiés. Le nombre de ces gènes non fonctionnels est estimé entre 83 et 149 selon les différentes bases de données et publications [Antonarakis et Epstein, 2006].

#### 4.2.1.1. Gènes potentiellement impliqués dans les dysfonctionnements cérébraux dans la T21

Les gènes sur HSA21 codent des protéines de fonctions diverses. Celles-ci se répartissent en plusieurs catégories, selon le diagramme de la figure 15. Les protéines de la communication, du métabolisme et du cycle cellulaires sont particulièrement impliquées dans les dysfonctionnements cérébraux.

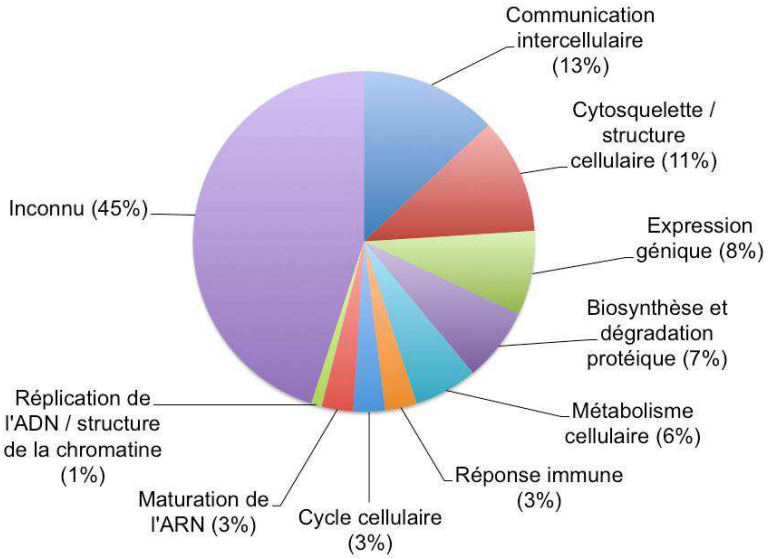



Figure 15 : Diagramme des fonctions protéiques codées par HSA21 [d'après Kahlem, 2006].

##### 4.2.1.1.1. Communication cellulaire

La communication cellulaire est un processus critique dans le développement et le fonctionnement cérébraux. Elle a un rôle dans la migration aussi bien que dans la maturation neuronales. Ceci permet d'aboutir à des neurones fonctionnels différenciés. La glycoprotéine d'adhérence de surface cellulaire ITGB2 et la lectine CHODL sont toutes deux exprimées dans le cerveau. Trois claudines, impliquées dans des jonctions serrées, sont codées par HSA21. Parmi elles, CLDN17 a été détectée dans le cortex du nouveau-né.

Les protéines à motif *Integrated Resource of Protein Domains and Functional Sites* (INTERPRO) type immunoglobuline (NCAM2, JAM2, IGSF5, *Down syndrome cell adhesion molecule* (DSCAM), ICOSL et CXADR) sont essentielles pour la reconnaissance cellulaire. Chez la drosophile, DSCAM est impliquée dans l'orientation des axones pendant la neurogenèse. La surabondance des ARNm correspondants liée au doublement des copies géniques pourrait affecter la force des interactions et des réseaux cellulaires dans le cerveau. Les protéines de transduction du signal reçoivent des informations moléculaires externes *via* divers récepteurs, hormones, facteurs de croissance ou neurotransmetteurs. Elles relaient ces signaux par des cascades de signalisation, provoquant des changements dans l'activité cellulaire.

La protéine de liaison au calcium S100B est principalement exprimée dans les astrocytes et inhibe la croissance et la différenciation des cellules neurales. La surexpression de S100B chez la souris altère la morphologie des astrocytes et la germination axonale. Elle ne produit en revanche pas d'anomalies comportementales ni de taille cérébrale.

La protéine *Purkinje cell protein 4* (PCP4) se lie à la calmoduline et régule les voies calcium-dépendantes. L'intersectine 1 (ITSN1) et la synaptojanine 1 (SYNJ1) pourraient être impliquées dans le recyclage des vésicules synaptiques. SYNJ1 est une inositol-1,4,5-triphosphate 5-phosphatase participant au recyclage du médiateur intracellulaire inositol-phosphate. Sa surexpression pourrait être responsable des concentrations cérébrales accrues de myoinositol chez les personnes atteintes d'une T21.

Le L-glutamate, neurotransmetteur excitateur, agit sur de nombreuses synapses du système nerveux central (SNC). Le récepteur glutamate GRIK1 est un régulateur de la transmission synaptique inhibitrice. Sa surexpression pourrait donc perturber la transduction du signal.

*RCAN1* code la calcipressine 1, un inhibiteur endogène de la signalisation de la calcineurine. Son modèle d'expression dans le SNC de souris en développement suggère une implication dans la neurogenèse. D'autres protéines de transduction de signal (IL10RB, C21ORF7, PWP2H, PDE9A, RCAN2) sont surexprimées 1,5 fois dans le cerveau de souris ayant une T21. Leur rôle dans les dysfonctionnements cérébraux est encore hypothétique.

Douze protéines de transport sont codées sur HSA21, y compris les canaux potassiques, chlore ou calciques, mais également des transporteurs de molécules telles que le cholestérol, le glycérol-3-phosphate, le folate ou l'inositol. La protéine du canal potassique *G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel 2* (GIRK2), codée par *KCNJ6,* a été

associée à la différenciation des cellules granulaires. Par ailleurs les souris *knock-out* pour *kcne1* présentent un comportement atypique et des défauts de l'oreille interne.

La surexpression des canaux sodiques ou potassiques peut perturber la perméabilité ionique de la membrane cellulaire. Elle peut, de plus, affecter la propagation des potentiels d'action, avec un effet délétère sur la propagation de l'influx nerveux. Comme pour SYNJ1, les concentrations élevées de myoinositol cérébral dans la T21 pourraient être liés à la surexpression du co-transporteur sodium/myoinositol SLC5A3 chez ces patients [Kahlem, 2006].

##### 4.2.1.1.2. Métabolisme cellulaire

Les cerveaux de patients présentant une T21 se caractérisent par une augmentation du niveau de mort neuronale. Celle-ci pourrait être causée par un métabolisme cellulaire perturbé. Seize enzymes de HSA21 entrent dans des voies liées à la détoxification ou au métabolisme des acides aminés, des glucides, des lipides, des purines, des substrats énergétiques tels que l'ATP, ou des hormones. Le déséquilibre de dosage génique induit une variation de concentration de nombreux composés biochimiques, en raison des variations de dose et d'activité des enzymes correspondantes.

Des études portant sur SOD1 ont précisé son rôle dans le métabolisme des radicaux libres et la détoxification cellulaire. Le stress oxydant dû à la surexpression de cette enzyme peut participer à la mort neuronale. Tandis que la quantité de SOD1 est n'est pas augmenté dans les cerveaux de fœtus avec T21, il l'est significativement chez les patients adultes. L'activité cérébrale de SOD1 est accrue dans les fœtus avec T21.

La CBS transforme l'homocystéine, précurseur de la méthionine, en cystathionine, précurseur de la cystéine. L'activité de cette enzyme dépend du dosage génique. Son augmentation se traduit par l'élévation des concentrations plasmatiques de cystathionine et de cystéine. Elle peut aussi altérer la synthèse de la méthionine par déplétion de substrat. Les sujets ayant une T21 présentent une baisse de la teneur en méthionine. Ceci pourrait affecter la synthèse des protéines cérébrales et, indirectement, la méthylation de l'ADN. Le métabolisme des folates est également impliqué dans les processus de méthylation. Il pourrait être affecté par au moins deux gènes portés par HSA21 : *SLC19A1* et *FTCD*.

La protéine phosphoribosylglycinamide formyltransferase, codée par *GART*, est impliquée dans la voie de néosynthèse des purines. Elle est détectée dans le cervelet de nouveaux-nés porteurs d'une T21, jusqu'à un moment où son expression est déjà stoppée

chez des individus non porteurs. Un excès de purines peut entrainer l'accumulation de leur produit de dégradation, l'acide urique. Ce trait est commun aux syndromes de Down et de Lesch-Nyhan, dans lequel l'accumulation d'acide urique entraîne des lésions cérébrales et une déficience intellectuelle. Les carbonyl réductases (CBR) 1 et 3 sont impliquées dans le métabolisme hormonal. CBR1 convertit la prostaglandine E2 en prostaglandine F2α et réduit les fonctions carbonyle portées par les composés cytotoxiques endogènes ou xénobiotiques. Une activité accrue associée à la surexpression de *CBR1* a été mesurée dans des lymphoblastes de porteurs de T21.

L'holocarboxylase synthétase (HLCS), une enzyme clé dans l'utilisation de la biotine, est surexprimée dans le mésencéphale de souris Ts65Dn modélisant la T21 (*cf*. partie II au chapitre 4.2), d'un facteur 2,6 ce qui est supérieur à l'effet prévu de dosage génique. Divers processus régulant l'activité enzymatique empêchent une mise en corrélation directe avec les quantités d'ARNm. De nombreuses enzymes sont régulées par leurs substrats, leurs produits, d'autres ligands ou des modifications post-traductionnelles. En outre, la compensation des voies métaboliques défectueuses par des isoenzymes pourrait masquer l'effet direct d'un déséquilibre du dosage génique [Kahlem, 2006].

Le glucose est un substrat métabolique important pour les neurones. PFKL catalyse une étape limitante dans la voie de la glycolyse. Son activité est augmentée d'un facteur 1,5 dans les fibroblastes et dans les globules rouges des patients ayant une T21.

##### 4.2.1.1.3. Cycle cellulaire

Parmi les trois kinases HUNK, SNF1LK et *dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A* (DYRK1A), la dernière est impliquée dans la différenciation neuronale par activation du facteur de transcription *C-AMP response element-binding protein* (CREB). DYRK1A est surexprimé d'un facteur 1,8 dans le cerveau de souris Ts65Dn et le télencéphale de fœtus atteints de T21. La surexpression de ce gène chez des souris transgéniques entraîne un retard de développement neurologique, des anomalies motrices et un déficit cognitif. Les variations de niveau d'expression observés dans le cerveau fœtal avec une T21 pourraient donc affecter le développement neurologique. La formation de neurites pourrait être altérée par la surexpression de *TIAM1 via* l'activation de la voie de signalisation RAC. La dérégulation du proto-oncogène *FGF7L* et de l'oncogène *PTTG1IP* pourrait également affecter la prolifération cellulaire. Des voies contrôlant le déroulement du cycle cellulaire pourraient toutefois compenser ces changements [Kahlem, 2006].

#### 4.2.1.2. Gènes impliqués dans la régulation de l'expression génique

Les gènes régulant l'expression d'autres gènes sont d'une grande importance. En effet, l'altération de leur niveau d'expression a un effet sur leurs cibles en aval de façon généralisée. L'analyse du transcriptome montre que la surexpression cérébrale de gènes de HSA21, tripliqués, s'accompagne de changements d'expression de gènes non tripliqués. Dans une comparaison de transcriptome de cellules souches embryonnaires (CSE) de souris différenciées de neurones contenant ou non HSA21, 0,38 % des 15 000 ADNc étudiés (incluant 12 gènes de HSA21) étaient significativement différentiellement exprimés. Ceci affectait la différenciation neuronale, principalement par des modifications post-transcriptionnelles et translationnelles, mais également par apoptose et transduction du signal. Une étude *Serial Analysis of Gene Expression* (SAGE) a mis en lumière l'expression différentielle d'environ 330 marqueurs dans Ts65Dn. Parmi ceux-ci, neuf gènes de codage de protéines ribosomiques ont été régulés à la baisse. En parallèle, la répression des gènes impliqués dans la structure du mitoribosome a été rapportée dans les CSE de souris. Plusieurs milliers de gènes sont dérégulés dans le cervelet de souris Ts65Dn. Cette dérégulation est probablement due à l'action de facteurs de transcription codés soit sur le chromosome dupliqué, soit ailleurs dans le génome. Dans tous les cas, ils sont modulés indirectement par voie hormonale, facteurs de croissance, facteurs de transcription, éléments du protéasome, modifications épigénétiques de la chromatine ou microARN [Kahlem, 2006].

### 4.2.2. Variations alléliques

La variabilité allélique de l'expression des gènes se traduit par des niveaux différents de transcription de deux allèles différents d'un individu. Cette variabilité expliquerait en partie la variabilité phénotypique dans la T21. Elle pourrait être la base moléculaire des différences quantitatives dans l'expression des gènes, et qualitatives dans la structure et la fonction des protéines.

Plus de 137 000 *single nucleotide polymorphisms* (SNP) ont été stockés dans des bases de données publiques. Parmi ceux-ci, environ 1130 sont supposés entrainer des substitutions d'acides aminés, et non synonymes pour 640 d'entre eux. En outre, un grand nombre de SNP est susceptible d'être associé à la variabilité d'expression des gènes. En outre, 1,26 % de 21q se compose de courtes séquences répétées (SSR) pouvant être polymorphes.

On suppose qu'un niveau seuil de transcrit et de protéines doit être atteint pour que des éléments de phénotype apparaisse. Si le résultat de la combinaison des trois allèles est en deçà d'une quantité critique, le phénotype est absent, et inversement, au-delà de ce seuil [Antonarakis et Epstein, 2006].

#### 4.2.3. Modifications épigénétiques

Nous commençons seulement à comprendre comment l'épigénétique affecte le phénotype. Divers mécanismes génétiques et épigénétiques peuvent contribuer au phénotype de la T21 et à sa variabilité. Il s'agit notamment (i) de l'importance de la méthylation, (ii) de la variabilité de l'expression des gènes, (iii) de l'activité des facteurs de transcription codés sur le chromosome 21 et ailleurs dans le génome, (iv) des polymorphismes du nombre de copies, (v) de la fonction des régions conservées non géniques, (vi) de l'activité des microARN, (vii) du processus d'édition des ARN ("*RNA editing*") [Patterson, 2007]. À l'avenir, la possibilité de modifier le phénotype par des interventions épigénétiques pourrait voir le jour.

### 4.3. Phénotype de la T21

#### 4.3.1. Développement des zones corticales

L'aneuploïdie conduit à la perturbation de l'expression de gènes importants pour le développement cérébral [Haydar et Reeves, 2011]. Les modifications peuvent concerner les facteurs de transcription, un défaut de signalisation, des changements dans le cytosquelette (figure 16), des protéines antioxydantes et des protéines de guidage axonal. Ces modifications peuvent retarder la neurogenèse par migration et lamination corticale perturbées, et la synaptogenèse par perturbation des épines dendritiques, pouvant ainsi contribuer à la déficience intellectuelle. La β-tubuline est un composant majeur des microtubules et sa rareté peut affecter les fonctions médiées par les microtubules. L'expression réduite de la centractine et des protéines de liaison à l'actine (ABP) affecte le transport axonal, l'excroissance des neurites et leur motilité [Engidawork et Lubec, 2003].

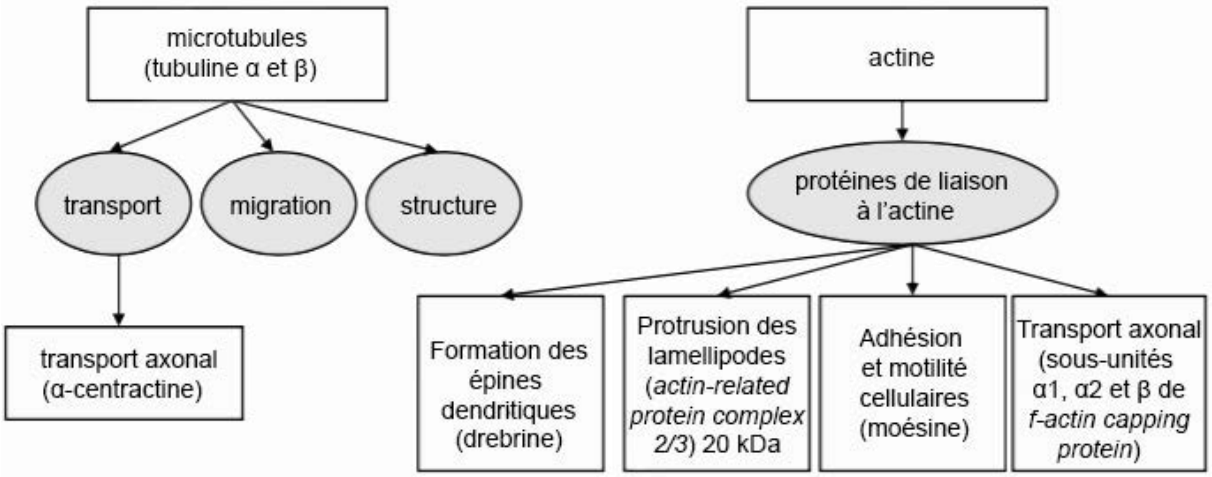



Figure 16 : Anomalies du cytosquelette et conséquences sur le cerveau fœtal (gènes localisés ailleurs que sur le chromosome 21) [d'après Engidawork et Lubec, 2003].

### 4.3.2. Maladie d'Alzheimer et démence

Les gènes surexprimés de HSA21 tels que *DYRK1A*, *APP*, *RCAN1*, ont une influence sur la MA. DYRK1A phosphoryle les facteurs d'épissage comme ASF/SF2, SC35 et SRp55, aboutissant au déséquilibrage des rapports moléculaires des isoformes de la protéine *tau*, 3R et 4R. Ce déséquilibre favorise la formation d'aggrégats de *tau*. DYRK1A phosphoryle aussi *tau* directement, ce qui prépare *tau* pour l'hyperphosphorylation par la sérine/thréonine kinase GSK3B. De plus, DYRK1A phosphoryle la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), favorisant le clivage d'APP produisant Aβ(42). Ce dernier induit aussi la phosphorylation de *tau* et augmente l'expression de DYRK1A et RCAN1. RCAN1 est un inhibiteur endogène de la calcineurine, une sérine/thréonine phosphatase qui déphosphoryle *tau*. RCAN1 augmente aussi l'expression de GSK3B (figure 17).

Certains gènes tripliqués activent la surexpression et la libération de cytokines proinflammatoires dans la microglie, en particulier l'interleukine 1β (IL-1β) qui, en retour, entraine l'augmentation du précurseur APP favorisant le dépot en plaques de la protéine β-amyloïde (Aβ), caractéristiques de la MA. IL-1β entraine aussi l'activation de la phosphorylation de *tau* par la *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)-p38. L'hyperphosphorylation de *tau* favorise son auto-assemblage. Les agrégats intracellulaires de *tau* sous forme hyperphosphorylée forment des enchevêtrements neurofibrillaires, autre signe histopathologique. Par l'intermédiaire du facteur nucléaire NFκB, ces modifications maintiennent la réponse inflammatoire et le processus neurodégénératif [Cárdenas *et al.*, 2008 ; Wilcock et Griffin, 2013].

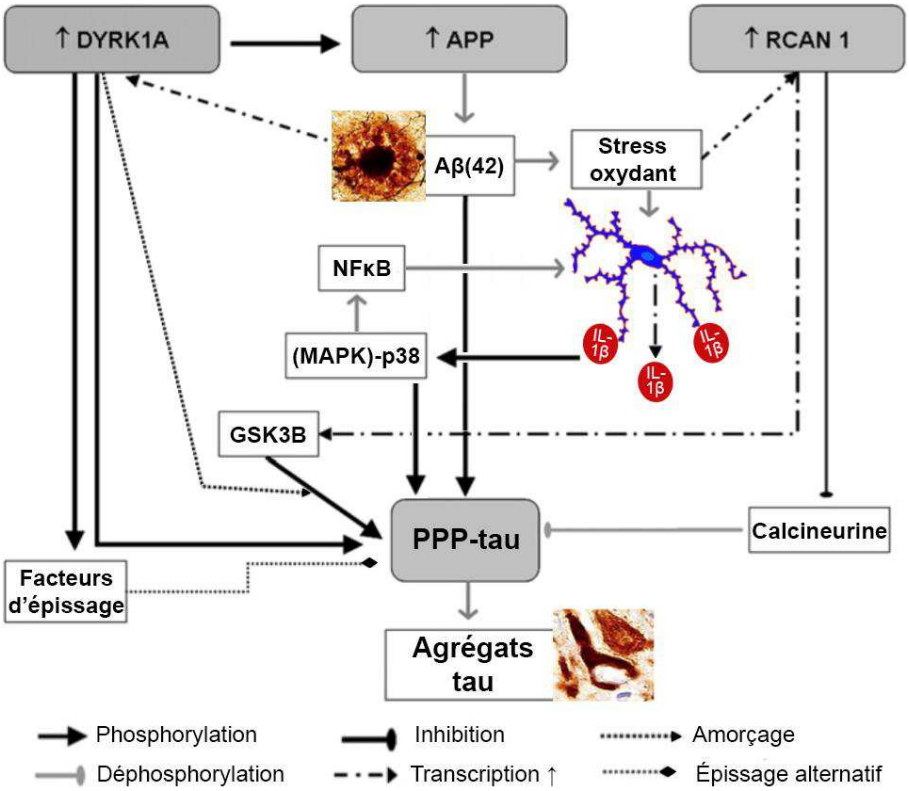



Figure 17 : Neuropathogénie de la MA dans la T21 [d'après Cárdenas *et al.*, 2008 ; Wilcock et Griffin, 2013].

Par ailleurs, la kinase DYRK1A phosphoryle une multitude de cibles. Celles-ci sont impliquées dans des processus biologiques variés (figure 18). Elle est supposée contribuer largement au phénotype cognitif de la T21.

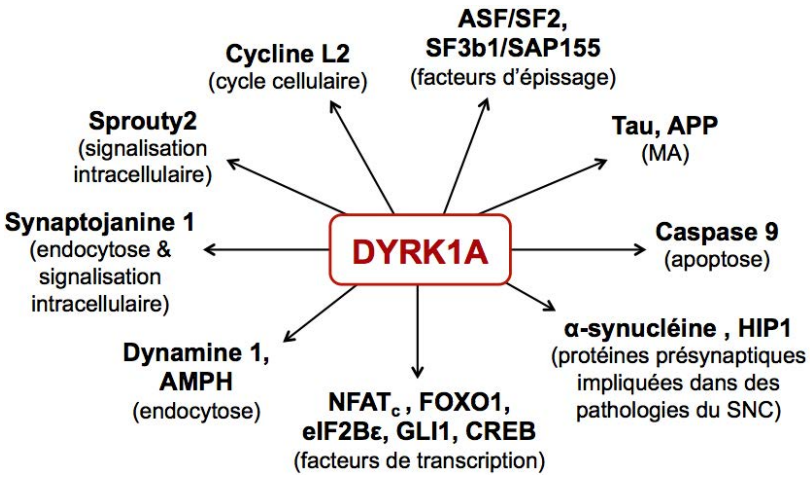



Figure 18 : Cibles phosphorylées par DYRK1A [d'après Wiseman *et al.*, 2009].

### 4.3.3. Muscles cardiaque et striés

La perturbation des voies de phosphorylation oxydative dans les mitochondries cardiaques serait la cause principale des malformations cardiaques congénitales observées dans la T21. Le mécanisme proposé comprend d'une part la diminution de l'expression de certains gènes, en particulier ceux codant les enzymes de la phosphorylation oxydative, entrainant une réduction du potentiel de membrane mitochondrial. D'autre part, il y aurait augmentation de l'expression des gènes de la matrice extracellulaire [Arumugam *et al.*, 2016].

Les protéines *regulator of calcineurin* 1 (RCAN1) et 2 (RCAN2), sont exprimées préférentiellement dans les muscles striés et cardiaque. Ces protéines forment un complexe avec la calcineurine A. Cette famille RCAN, encore appelée *myocyte-enriched calcineurin interacting proteins* (MCIP), est surexprimée au cours de la différenciation des muscles. Sa surexpression inhibe la signalisation par la calcineurine, et conduit à une diminution de l'apoptose musculaire. Une diminution de l'apoptose dans des embryons de souris trisomiques 21 peuvent conduire à des populations excessives de myocytes formés dans la région auriculo-ventriculaire. Ceux-ci peuvent y interférer avec la migration des cellules lors du développement du cœur. Cela peut conduire à l'apparition de malformations cardiaques congénitales [Diogo, 2015].

En revanche, la pathologie cardiaque n'étant pas présente chez tous les nouveaux-nés ayant le syndrome, la présence d'un chromosome 21 surnuméraire n'est pas la seule cause de ces anomalies. Les modificateurs génétiques (gènes *CRELD1* et *HEY2* humains mutés) ont des effets additifs dans la formation des malformations cardiaques congénitales [Arumugam *et al.*, 2016].

### 4.3.4. Statut oxydant intracellulaire

Les espèces réactives de l'oxygène, telles le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$, l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$, et le radical hydroxyle $OH^{\bullet -}$, sont prises en charge par des antioxydants. Le principal est la SOD, enzyme dont la morphologie et l'action sont représentés en figure 19.

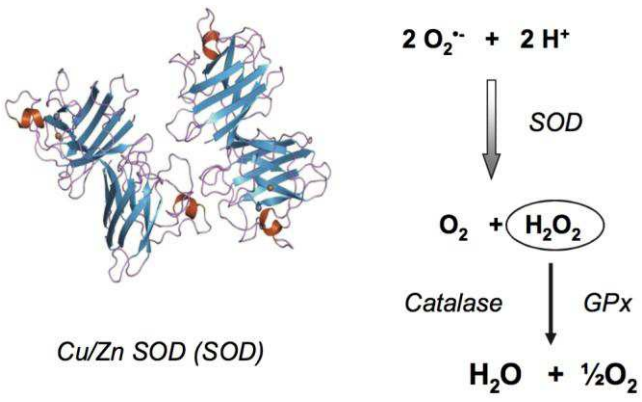



Figure 19 : Structure tridimensionnelle et fonction de la SOD à cuivre et à zinc dans l'organisme [Muchová *et al*., 2014].

Il existe 3 types de SOD qui diffèrent par leur localisation : SOD1 ou Cu/Zn-SOD cytoplasmique, SOD2 ou Mn-SOD, mitochondriale, et SOD3 ou Cu/Zn-SOD extracellulaire. Les enzymes peroxydases et catalase prennent en charge $H_2O_2$ pour le transformer en $H_2O$ et $O_2$ [Pidoux *et al*., 2012]. Les personnes ayant une T21 ont une activité de 150 % pour la Cu/Zn-SOD. L'expression et l'activité accrues de la SOD entraine une augmentation de la production de $H_2O_2$ et un déséquilibre dans les concentrations de superoxyde ainsi que des ions métalliques, en particulier le cuivre et le zinc. Il a été constaté que le sélénium, d'activité antioxydante, est également abaissé chez les individus porteurs.

Le changement d'état rédox et l'augmentation du stress oxydant ont des répercussions multiples, notamment sur la réponse immunitaire. La concentration accrue de $H_2O_2$ affecte principalement la phagocytose et peut être impliquée dans diverses lésions tissulaires ou cellulaires. Une hypothèse met en lien les taux plus élevés d'infections et de maladies auto-immunes avec le vieillissement prématuré. En effet, les lymphocytes NK ("*natural killer*") se retrouvent en proportions plus élevées chez les personnes avec une T21, s'accompagnant d'une altération des fonctions des lymphocytes B et T et des phagocytes analogue à celle de sujets euploïdes d'âge avancé [Muchová *et al*., 2014 ; Arumugam *et al*., 2016].

### 4.4. Remarques conclusives

Parmi les gènes tripliqués dans la T21, on suspecte *DYRK1A*, *RCAN1*, *SIM2*, *DSCAM*, *KCNJ6*, *OLIG1*, *OLIG2*, *SYNJ1* et *APP* comme très impliqués dans le phénotype neurologique. Notamment, la triplication d'APP apparait comme un facteur de risque important de survenue de la MA chez les adultes. L'identification des mécanismes moléculaires sous-tendant les anomalies cérébrales dans la T21 représente un enjeu pour la recherche. En effet, la recherche vise le développement de traitements pouvant corriger les défauts cérébraux observés. À ce jour, les mécanismes moléculaires perturbateurs du développement cérébral dans cette maladie ne sont pas totalement clarifiés [Stagni *et al.*, 2015 ; Turleau et Vekemans, 2010].

## 5. Symptômes

### 5.1. Généralités sur les affections associées à la T21

La plupart des caractéristiques de la T21 sont présentes à la naissance, mais certains aspects du phénotype sont acquis, comme le développement de leucémies, de tumeurs solides, les signes de vieillissement prématuré ou la MA. Les avancées que sont la chirurgie cardiaque, les vaccinations, les antibiotiques, les hormones thyroïdiennes, les traitements contre la leucémie et les médicaments anticonvulsifiants, dont la vigabatrine, ont considérablement amélioré la qualité de vie et l'espérance de vie des personnes ayant une T21.

En effet, l'espérance de vie atteignait à peine 30 ans dans les années 1960, en partie à cause des malformations cardiaques et des problèmes infectieux, qui étaient responsables d'une mortalité supérieure à 50 % avant 5 ans. De nos jours, elle atteint plus de 50 ans, avec moins de 10 % de décès dans la petite enfance. En outre, la socialisation est meilleure. Les affections létales les plus fréquentes sont la MA, les maladies cardiovasculaires et endocriniennes, les leucémies et les affections respiratoires. Néanmoins, les médecins qui traitent les patients quotidiennement doivent encore faire face à des questions pratiques telles que la douleur, l'apnée du sommeil, la dépression et la prévention du vieillissement prématuré [Verloes, 2004 ; Turleau et Vekemans, 2010 ; Antonarakis et Epstein, 2006].

## 5.2. Symptômes relevant du système nerveux central

### 5.2.1. Déficience intellectuelle

Le QI varie habituellement entre 20 et 80, avec une moyenne de 40-45 à l'âge adulte [Verloes, 2004]. Une caractéristique importante, qui s'observe tout au long du développement psychomoteur et de la vie des personnes porteuses d'une T21, est la répartition très inégale des capacités intellectuelles. Il n'y a pas de facteur prédictif de leur évolution ultérieure. La seule certitude est qu'elles sont fortement influencé par la qualité de prise en charge éducative précoce. D'autant plus que les apprentissages nécessitant une coordination sensorimotrice, tels que l'imitation et le langage, sont très sensibles à l'entrainement.

En terme d'évaluation, il est important de noter que pour cette population, le QI n'est pas représentatif des performances réelles. D'autres batteries de tests neurocognitifs ont été développées, plus adaptées et informatives sur les capacités de ces personnes. Les deux tests les plus utilisés sont *Arizona Cognitive Test Battery* (ACTB) et TESDAD. La batterie ACTB est conçue pour des âges compris entre 7 et 30 ans, employant la technique d'adaptation mentale. Elle évalue surtout les dysfonctionnements exécutifs et comportementaux, avec des questionnaires pour les parents. La batterie TESDAD approfondit les fonctions mnémotechniques et exécutives, en particulier le langage. Elle a été conçue également pour les troubles cognitifs légers, rendant cet outil potentiellement valide pour détecter une détérioration dans le stade prodromal.

L'évaluation des capacités cognitives par la batterie TESDAD réalisée par de Sola *et al.* en 2015 est représentée en figure 20. Elle indique que les adultes ayant une T21 montrent un déficit sévère du langage et de l'attention, et un déficit modéré de la mémoire épisodique. Les valeurs de l'axe indiquent la différence entre les deux populations, la performance des participants présentant une T21 étant normalisée à 1 [de Sola *et al.*, 2015].

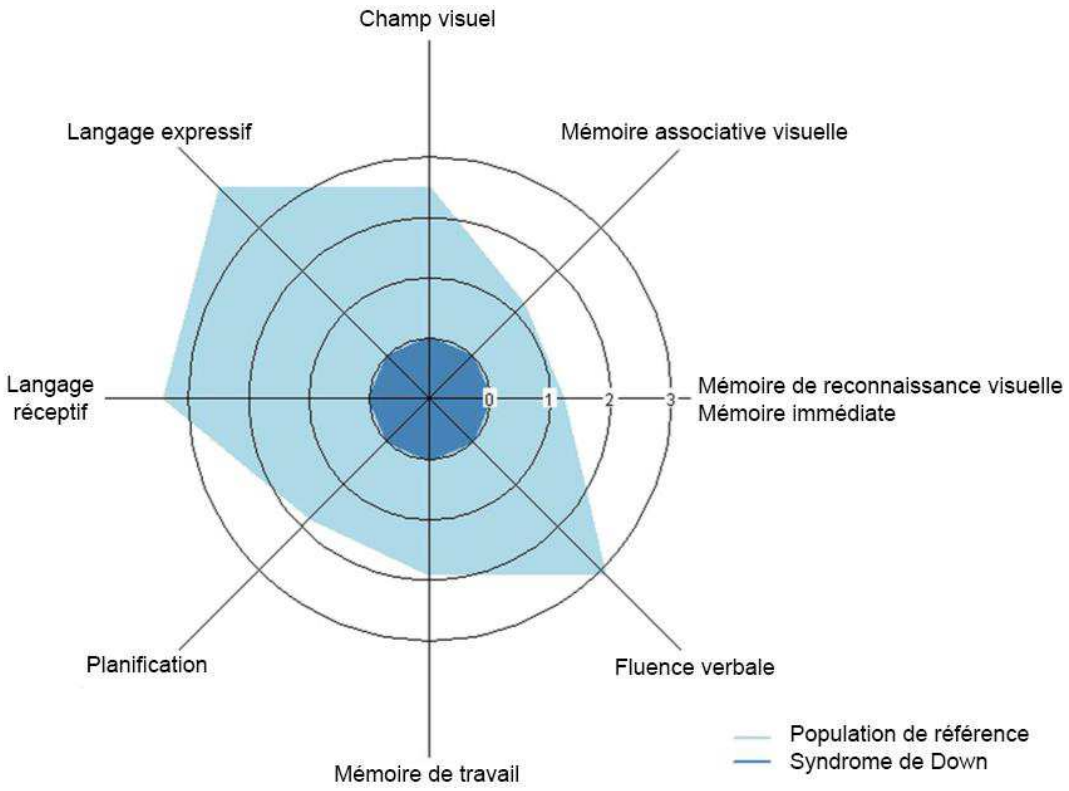



Figure 20 : Diagramme représentant les troubles cognitifs dans la T21, par rapport à des adultes neurotypiques de même âge, évalués par la batterie TESDAD [de Sola *et al.*, 2015].

### 5.2.2. Maladie d'Alzheimer

On observe tendance à la précocité de la MA chez les personnes atteintes d'une T21. Histologiquement, les lésions apparaissent vers 40 ans, et cliniquement, le déclin cognitif se fait précocement avec apparition de signes démentiels aux alentours de 50 à 55 ans [Verloes, 2004].

Le lien entre la MA et la T21 est bien documenté. Les facteurs de risque prédisposant à la MA chez les personnes ayant une T21 comprennent le vieillissement prématuré, avec des dépots précoces de protéine β-amyloïde et d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cortex cérébral, une neurodégénérescence oxydante. Chez la femme on a aussi une plus forte diminution des taux d'œstrogènes à la ménopause, et un syndrome métabolique associé à l'adiposité [Arumugam *et al.*, 2016].

Dans la T21, on a une association entre le raccourcissement des télomères et la présentation de la démence ou MA. Le mécanisme en est inconnu, mais des hypothèses ont été émises :

- sensibilité augmentée aux agents mutagènes ;
- diminution de l'efficience des processus de réparation de l'ADN ;
- augmentation des cassures de l'ADN dues à l'oxydation élevée et/ou au métabolisme des radicaux libres ;
- altération de l'expression des gènes mitochondriaux et de SOD [Papavassiliou et al., 2014].

#### 5.2.3. Autres pathologies de la sphère psychiatrique

La prévalence des troubles psychiatriques chez les personnes ayant une T21 se situe entre 22 et 38 % [Arumugam *et al.*, 2016]. Notamment, les cas d'autisme sont plus fréquents chez les enfants porteurs de T21 que dans la population générale, avec une apparition des symptomes plus tardive [Baum *et al.*, 2008]. L'épilepsie quant à elle, touche 5 à 10 % des personnes atteintes de T21, le plus souvent à type de spasmes en flexion ou de grand mal [Verloes, 2004].

### 5.3. Symptômes immunologiques (immunodéficience et anomalies hématologiques)

Les personnes ayant une T21 sont plus sensibles aux infections que la population générale. Chez les enfants, il s'agit surtout d'infections pulmonaires ou localisées sur la sphère ORL. Les adultes sont plus susceptibles de contracter des infections cutanées telles que la folliculite et l'intertrigo [Verloes, 2004]. Une maturation du thymus et une fonction lympthocytaire T perturbées seraient impliqués dans cette susceptibilité aux infections. Les gènes *DYRK1A* et *RCAN1* seraient impliqués. Par ailleurs, une dermatite faciale est parfois présente. Celle-ci peut être atopique ou résulter d'une hydratation insuffisante de la peau.

Plus rarement, les nourrissons ayant le syndrome sont plus à risque de développer une leucémie aiguë, le plus souvent myéloblastique. Parmi les gènes localisés sur le chromosome 21, *APP* ainsi que les proto-oncogènes *ETS2* et *ERG* sont incriminés dans la susceptibilité aux leucémies [Staropoli, 2008]. Celles-ci sont fréquemment associées à des mutations de gènes localisés sur d'autres chromosome que le 21. Il existe par exemple une association entre une mutation du gène *GATA binding protein 1* (*GATA1*) et la survenue de leucémie ou de réaction leucémoïde transitoire, observée chez moins de 10 % des nouveaux-nés porteurs du syndrome. *GATA1* code un facteur de transcription essentiel au

développement des lignées érythrocytaire et mégacaryocytaire [Bruwier et Chantrain, 2012]. Les mutations de *GATA1* provoquent la traduction à l'initiation au deuxième ATG de la région codante, conduisant à la production d'une protéine tronquée, GATA1s. La probabilité de mutation d'un gène humain a été estimée à 1/100 000. Ainsi, l'apparition de mutations de *GATA1* chez un nouveau-né sur dix porteurs de T21 indique un risque accru de 10 000 fois.

La leucémogenèse de la T21 est bien décrite (figure 21). La surexpression de *HMGN1* sur HSA21 contribue à la prolifération de lymphocytes B et aux mutations induites sur *Janus kinase* (*JAK*) *2* et *RAS*, permettant une progression vers une leucémie aiguë lymphoblastique. D'autres mutations somatiques peuvent contribuer à la leucémogenèse comme celles du *cytokine receptor-like factor 2* (*CRLF2*), de remodeleurs de chromatine, de facteurs de transcription hématopoiétiques, de suppresseurs de tumeurs et de protéines du complexe cohésine. Par ailleurs, des mutations de *JAK3* existent chez certains patients ayant un trouble myéloprolifératif transitoire ou une leucémie aiguë mégacaryoblastique. Il y a rémission spontanée du trouble myéloprolifératif transitoire lorsque les clones mutés sont éliminés [Antonarakis, 2016].

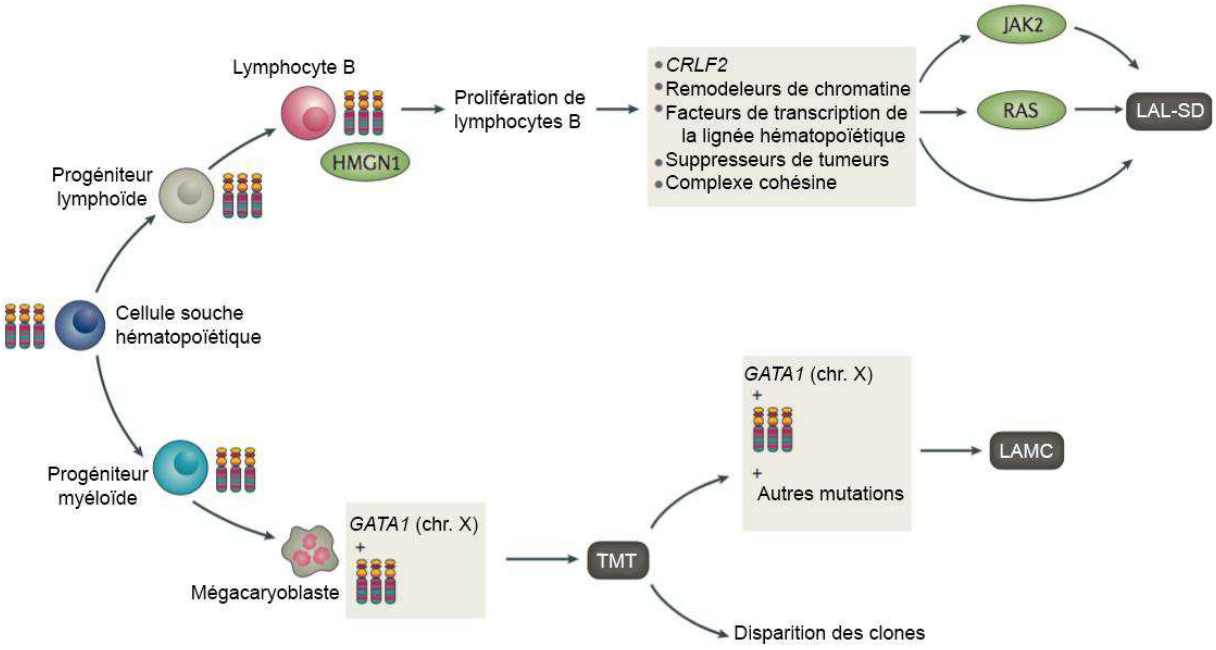



Figure 21 : Leucémogenèse dans la T21 [d'après Antonarakis, 2016].

Des inhibiteurs de JAK2 tels que le ruxolitinib sont utilisés [Seewald *et al.*, 2012]. En revanche les inhibiteurs de JAK3 tels que le tofacitinib ne semblent pas pouvoir être exploitables comme traitements potentiels, car des mutations type perte et gain de fonction ont été trouvées. Parmi les patients ayant une leucémie aigue lymphoblastique, plusieurs études ont rapporté des mutations gain de fonction dans *JAK2* et des délétions de gènes comprenant *ETV6*, *CDKN2A* et *PAX5* [Wiseman *et al.*, 2009]. La T21 semble prédisposer à

un meilleur pronostic de la réaction leucémoïde et de sa complication possible la leucémie, nécessitant une chimiothérapie plus légère. La sensibilité augmentée à la cytarabine s'explique notamment par une régulation de *CDA* codant la cytidine désaminase, enzyme inactivant la cytarabine [Ayed *et al*., 2012]. Par ailleurs, ce syndrome semble avoir un effet préventif sur les autres néoplasies [Antonarakis et Epstein, 2006]. D'autres maladies auto-immunes ont également une incidence plus élevée chez les personnes atteintes d'une T21 comparativement à la population générale, telles que le diabète sucré et la maladie cœliaque.

La présence d'une T21 non-mosaïque diminue le risque de développer des tumeurs solides, à quelques exceptions près comme celles dérivées des cellules germinales. Les bases biologiques de cet effet protecteur sont inconnues, mais pourraient comprendre [Papavassiliou *et al.*, 2014] :

- l'expression différentielle de gènes localisés sur le chromosome 21 incluant *CDKN2A*, *ETS2*, *DYRK1A*, et autres.
- l'altération de la prolifération des cellules souches et de la vitesse de sénescence.
- l'altération du micro-environnement constitué par le tissu conjonctif.

### 5.4. Symptômes cardio-vasculaires

Les malformations cardiaques congénitales concernent environ 50 % des nourrissons porteurs d'une T21. La plus fréquente est le canal atrio-ventriculaire (CAV). D'autres sont plus rares telles que la communication interventriculaire, l'*ostium secundum*, la tétralogie de Fallot ou le canal artériel [Verloes, 2004]. Chez les individus mosaïques, la pathologie la plus fréquente, la communication interauriculaire, est aussi la moins sévère [Papavassiliou *et al.*, 2014].

La plupart de ces anomalies peuvent être traitées chirurgicalement avec de très bons résultats. La principale complication possible est l'hypertension artérielle (HTA) pulmonaire, définie par une moyenne supérieure à 25 mmHg au repos dans l'artère pulmonaire (en l'absence d'hypertension auriculaire gauche), et pouvant évoluer vers un choc cardiogénique [Arumugam *et al.*, 2016].

### 5.5. Symptômes digestifs

La T21 prédispose à certaines pathologies digestives, qui concernent environ 5 % des naissances [Antonarakis et Epstein, 2006]. Les plus fréquentes sont les atrésies duodénale, anale, et œsophagienne, la maladie de Hirschsprung*, et la sténose du pylore. La maladie de Hirschsprung est liée au gène *DSCAM*, exprimé dans les cellules de la crête neurale qui donnent naissance au système nerveux entérique [Lana-Elola *et al.*, 2011]. Les gènes de susceptibilité majeurs de la maladie de Hirschsprung (*i.e.* allèles mutés de *RET* et *EDNRB*) sont des candidats importants pour l'association à la T21. Le chromosome 21 pourrait être le site d'un gène modificateur de cette maladie. Toutefois, le lien avec le chromosome 21 est encore mal connu. Cette maladie peut être corrigée par chirurgie [Moore, 2008].

Il y a par ailleurs une forte prévalence de la maladie cœliaque, touchant environ 10 % des personnes ayant une T21 [Verloes, 2004]. Son étiologie chez ces patients reste incertaine. Il a été montré que l'expression d'antigènes d'histocompatibilité d'origine génétique pouvait être un facteur favorisant la maladie cœliaque [Arumugam *et al.*, 2016].

### 5.6. Symptômes respiratoires

Les problèmes respiratoires courants chez les enfants porteurs d'une T21 incluent les anomalies des voies respiratoires supérieures, l'apnée obstructive du sommeil et les infections récurrentes des voies respiratoires. L'apnée du sommeil est le trouble le plus fréquent, touchant environ 40 % des personnes porteuses. Elle peut être due au rétrécissement des voies respiratoires, à l'hypertrophie des amygdales et des végétations adénoïdes, à la macroglossie, à l'hypotonie vélaire et pharyngée, ou bien au retard de développement de la fonction oromotrice [Arumugam *et al.*, 2016]. Après une chirurgie des voies respiratoires supérieures, des symptomes résiduels peuvent persister et il existe un risque de développement d'une HTA pulmonaire. La morphologie des poumons présente parfois un nombre d'embranchements inférieur de 25 % à la moyenne, signant ainsi des anomalies dans la dichotomie* de l'arbre bronchique, survenant vers 10 à 12 semaines de gestation. Le volume pulmonaire reste toutefois dans les valeurs usuelles jusqu'à l'âge de 6 mois [Lewanda *et al.*, 2016].

---

* *cf.* Glossaire

### 5.7. Pathologies endocrines

La dysfonction thyroïdienne est l'anomalie endocrine la plus fréquente chez les personnes présentant une T21. Des valeurs biologiques de l'hypothyroïdie s'observent chez 20 % des enfants et 50 % des adultes. L'âge est l'un des facteurs de risque conditionnant l'apparition de la forme clinique de la maladie chez une partie de ces personnes. L'administration d'hormone thyroïdienne chez les enfants peut améliorer l'hypothyroïdie clinique ou infraclinique. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie dans le syndrome, dont :

- une immaturité de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien,
- une sécrétion inappropriée de l'hormone thyréostimuline (TSH),
- une insensibilité à la TSH ou une réduction de son activité biologique

Un diabète de type 1 peut s'observer chez 2 % des préadolescents. À l'âge adulte, et la fréquence du diabète de type 2 est plus élevée qu'en population générale, surtout associé à l'obésité [Arumugam *et al.*, 2016] [Verloes, 2004].

### 5.8. Troubles musculo-squelettiques

La pratique du sport est vivement encouragée, pour le maintien de la forme et l'intégration sociale. Cependant, les activités entraînant une hyper-extension ou une torsion importante du cou ou de la partie supérieure de la colonne vertébrale sont à éviter, car elles exposent à un risque de blessure. En effet, la laxité ligamentaire fait partie des caractéristiques de la T21, ainsi que parfois l'hypotonie musculaire. De ce fait, une partie d'entre eux présentent des anomalies de l'appareil locomoteur, telles qu'une instabilité occipito-cervicale ou atlanto-axiale [Arumugam *et al.*, 2016].

### 5.9. Symptômes rénaux et génito-urinaires

Les malformations des voies rénales et génito-urinaires ont une prévalence plus élevée dans la T21 que dans la population générale. Il peut y a voir dysfonction de la vessie, neurogènes ou non. Ces anomalies doivent être identifiées lors de l'examen clinique et à l'aide d'une échographie, d'un bilan urodynamique ou d'autres méthodes appropriées, en vue de mesures conservatives ou d'un traitement chirurgical. Une infertilité peut être présente [Arumugam *et al.*, 2016].

### 5.10. Symptômes de l'oreille et troubles auditifs

Les infections ORL, pouvant causer un déficit auditif, sont l'un des facteurs à l'origine de difficultés d'acquisition du langage. Il existe une forte prévalence de l'otite moyenne chronique avec épanchement et perte auditive. Dans ce cas, la capacité auditive est récupérée par l'insertion de drain transtympanique sous la forme de diabolo ou de yoyo [Arumugam *et al.*, 2016]. L'oreille peut présenter une dysfonction tubaire, qui est une anomalie de la trompe d'Eustache, et des anomalies des osselets, pouvant aggraver l'hypoacousie. De plus, l'âge entraine bien souvent un déficit auditif sur les hautes fréquences [Verloes, 2004].

### 5.11. Symptômes de la sphère buccale

Les caractéristiques de dysmorphie orale communément retrouvées dans la T21 sont une langue fissurée et un palais ogival. Les autres manifestations possibles du syndrome sont la macroglossie, la gingivite marginale, la microdontie, l'hypodontie, la béance antérieure et la parodontite* [Arumugam *et al.*, 2016].

### 5.12. Symptômes ophtalmologiques

Les symptômes ophtalmologiques sont très courants, avec 75 % des enfants porteurs de T21 présentant des troubles de la réfraction, le plus souvent de type myopie. Le strabisme est présent à hauteur de 20 % de cette population et le nystagmus 10 %. Aux alentours de 3 ans, l'examen ophtalmologique standard comprend ophtalmoscopie, réfraction sous cycloplégique, et évaluation orthoptique avec suivi ultérieur si nécessaire. Chez les adultes, la cataracte touche la moitié d'entre eux mais elle est souvent peu invalidante [Verloes, 2004].

### 5.13. Remarques conclusives

La T21 n'a pas de symptômes spécifiques, tous existent aussi dans la population générale. Le syndrome est caractérisé par l'accumulation de signes cliniques avec une plus grande fréquence que dans la population générale. Cette disparité peut être illustrée par le pli palmaire transverse unique, particularité partagée par des personnes porteuses de T21 et

* *cf.* Glossaire

non-porteuses, mais bien plus fréquente dans le premier groupe. Cependant les gènes sur le chromosome 21 interviennent de façon directe ou indirecte dans la physiologie de beaucoup d'organes. Cela se traduit malheureusement par des atteintes souvent multiples et polyviscérales. Ces patients, dont les phénotypes sont très différents les uns des autres contrairement à l'idée reçue, nécessitent un accompagnement individualisé. Sont à surveiller en priorité, à la naissance, les malformations cardiaques, les anomalies oculaires, la surdité et la dysfonction thyroïdenne, puis tout au long de la vie, les troubles neurosensoriels, thyroïdiens, respiratoires et cardiaques.

# Partie II :
# Prise en charge actuelle et modèles d'étude

## 1. Prise en charge

### 1.1. Maîtrise du risque de transmission héréditaire et conseil génétique

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en fonction depuis 1999 accompagnent les équipes médicales et les couples concernés par le diagnostic dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Les parents d'un enfant ayant une T21 bénéficient du conseil génétique. Celui-ci les informe sur l'origine de l'affection concernant leur enfant, son pronostic, les risques de récurrence lors d'une prochaine grossesse et les choix qui leur sont offerts en matière de dépistage prénatal. Dans la plupart des centres, les généticiens participent ou coordonnent le suivi des enfants ayant une T21.

Après la naissance d'un enfant ayant une T21 libre ou par translocation survenue *de novo*, le risque de récurrence est de 1 à 2 %. Ce risque est identique après le dépistage *in utero* d'un fœtus porteur d'une T21. Il concerne surtout la récidive d'une T21, mais le risque de survenue d'autres aneuploïdies est également accru, sans que les causes de cette augmentation soient connues.

La présence de cas de T21 parentale en mosaïque à faible degré justifient la réalisation systématique du caryotype des 2 parents à la naissance d'un enfant porteur d'une trisomie libre. Ces cas sont rares cependant. Si les parents sont porteurs d'une translocation équilibrée, le risque pour l'enfant d'être atteint de la T21 est d'environ 3 à 5 % si la translocation est portée par le père et de 10 à 15 % si elle l'est par la mère [Verloes, 2004].

### 1.2. Besoins des patients et prise en charge socio-éducative

L'apparition des caractères phénotypiques est fonction du temps d'évolution, d'où les préoccupations thérapeutiques variables en fonction de l'âge. La chronologie du suivi médical de routine au cours de la vie des personnes ayant une T21 est représentée en Annexe 2. La sédentarité est l'un des principaux facteurs contribuant à la diminution de la condition physique des personnes ayant une T21. Celle-ci peut augmenter le risque de comorbidités et réduire leur employabilité, leur insersion sociale et leurs loisirs. Le respect de règles hygiéno-diététiques est donc d'une importance particulière. L'exercice, notamment la marche ou la natation, peut être un moyen efficace d'améliorer leur état de forme. La pratique de sports est en général excellente, à la condition d'un suivi médical régulier qui

s'assurera notamment de l'absence de signes de compression médullaire dues à une éventuelle instabilité atlanto-axiale [Chaanine *et al.*, 2008]. La combinaison d'un régime alimentaire sain et d'exercice physique donne de très bons résultats sur l'indice de masse corporelle.

L'intégration scolaire doit commencer dès la maternelle. En amont, idéalement les enfants porteurs d'une T21 peuvent avoir fréquenté des crèches inclusives, telles que les crèches Charivari, qui sont encore très peu nombreuses en France. Selon le niveau des enfants et leur région d'habitation, ils peuvent être scolarisés soit dans un cursus d'école primaire au sein de classes d'intégration scolaire (CLIS), puis en collège notamment dans une section d'enseignement général et professionnel adapté (SEGPA) ou une unité pédagogique d'intégration (UPI), soit dans un institut médico-pédagogique (IMP) ou médico-éducatif (IME) et plus tard en institut médico-professionnel (IMPro). Au sein de ces structures, les personnes ayant une T21 participent à des ateliers de cuisine, de ménage et d'horticulture, en étant accompagnées par des éducateurs spécialisés. Ils construisent ainsi leur projet professionel. Ceci leur permet ensuite d'exercer la profession de leur choix en entreprise ordinaire ou adaptée aux personnes ayant un handicap. Un certain nombre de ces personnes, dont le rendement productif au travail le permet, sont employées au sein d'établissements et services d'aide par le travail (ESAT). Des ateliers protégés et diverses structures d'accueil de jour ou d'hébergement peuvent être proposés aux adultes [Verloes, 2004].

Rappelons que les personnes porteuses de T21 n'ont pas toutes les caractéristiques phénotypiques associées. Il existe en effet une grande variabilité inter-individuelle dans les atteintes, et les manifestations cliniques sont parfois très discrètes. L'adapatation sociale, dans certains cas, est excellente. Tout au long de la vie de ces personnes, le rôle de l'entourage familial est primordial. La stimulation cognitive dès la naissance, et la disponibilité pour une assistance dans certaines tâches, notamment administratives, et déplacements sont nécessaires, même si la vie en autonomie s'observe couramment. Il semble également que de bonnes relations familiales soient un facteur clé pour que les patients puissent mener une existence épanouissante.

### 1.3. Interventions de routine visant à corriger les symptômes

Un accompagnement précoce doit être mis en place dès les premiers mois, pour soutenir le développement du schéma corporel, de la perception de l'environnement et du schéma neuromoteur de ces enfants. Par la suite l'accompagnement permettra de

développer la motricité globale et fine, la communication et le langage. Ils peuvent être orientés vers un service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD), un centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP), ou un praticien libéral. Dans tous les cas, il est intéressant que les différents acteurs que sont les pédiatres, psychologues, psychomotriciens, kinésithérapeutes et orthophonistes, travaillent de façon coordonnée en mettant en place des réunions de synthèse autour du suivi de ces enfants. La rééducation orthophonique peut commencer à 1 an et s'intensifier à 3 ans. Un suivi psychologique peut être indiqué, surtout lors des périodes de transition que sont l'entrée au cours préparatoire et à l'adolescence [Verloes, 2004]. Des interventions chirurgicales légères sont fréquemment réalisées, notamment dans les régions oculaire et bucco-dentaire.

## 2. Modèles d'étude

### 2.1. Principe d'utilisation des modèles murins

Les modèles murins, représentés en figure 22, restent le meilleur outil pour disséquer les conséquences phénotypiques des déséquilibres d'un gène unique ou de segments chromosomiques. Sur un ensemble de 170 gènes, 112 sont situés sur le chromosome 16 murin ou MMU16 qui comporte la plus grande région d'homologie à HSA21, 19 sur MMU17 et 39 sur MMU10. Ainsi, élaborer une souris qui contient trois copies de chacun des gènes homologues à ceux de HSA21 n'est pas trivial [Gardiner, 2008]. Ceci n'a pas encore été accompli à ce jour.

La première étape pour développer un modèle de souris est de définir quel aspect de la cognition du patient il est souhaitable d'étudier. De plus en plus de laboratoires peuvent maintenant produire des souris modélisant la T21, et la comparaisons de résultats inter-modèles peuvent être faites à la condition que les processus cognitifs défaillants soient les mêmes [Roubertoux et Carlier, 2010]. En outre, l'existence de modèles dont les régions tripliquées sont de longueur variable permet une meilleure compréhension des effets de ces régions, par stratégie soustractive [Sérégaza *et al.*, 2006].

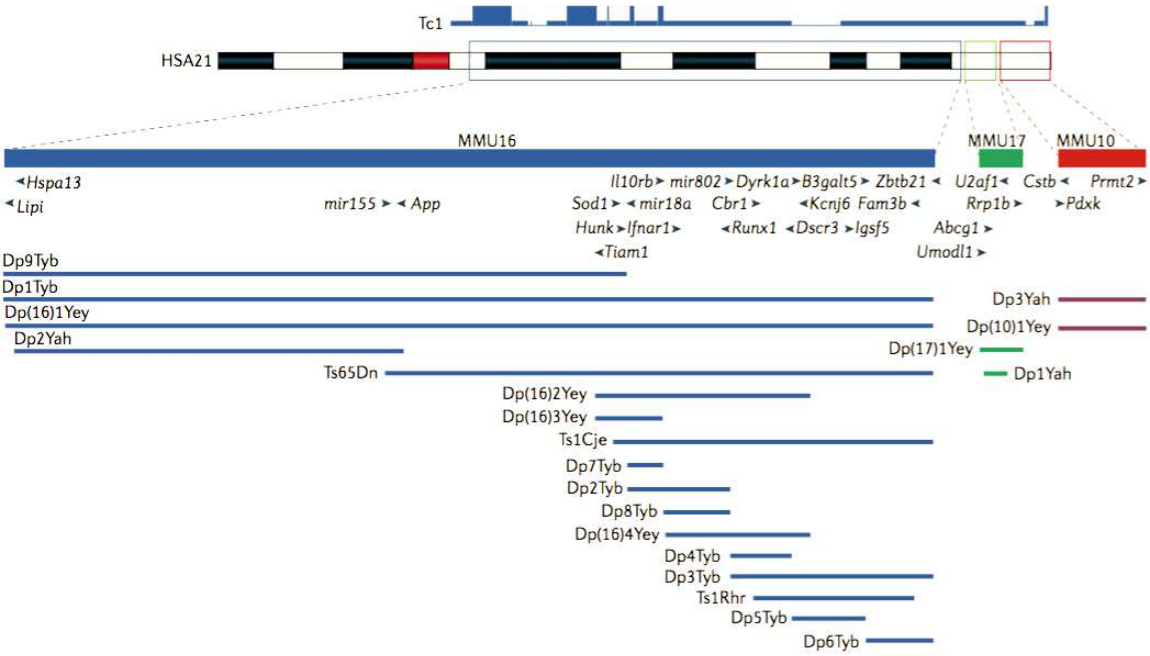



Figure 22 : Principaux modèles murins utilisés pour modéliser la T21 [Choong *et al.*, 2015].

## 2.2. Types de souris

Dans les années 1980, les souris avec une trisomie 16 étaient les seules disponibles. Toutefois, des différences importantes existent entre les patients porteurs d'une T21 et les souris avec trisomie 16 (Ts16). Par exemple, chez l'homme, une proportion significative de fœtus avec T21 parviennent au terme, alors que les souris avec trisomie 16 y parviennent rarement et ont une durée de vie courte. C'est une des principales limites de ce modèle de souris étant donné que la plupart des caractéristiques phénotypiques de la T21 apparaissent post-partum et parfois beaucoup plus tard dans la vie, notamment le dépot de plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires [Kola et Hertzog, 1998]. D'autres modèles plus informatifs ont été développés, dont le plus étudié est le Ts65Dn car il est disponible depuis longtemps, ayant été généré par Davisson et ses collaborateurs en 1990.

### 2.2.1. Ts65Dn

La souris Ts65Dn possède des gènes homologues à environ 60 % des gènes portés par HSA21, la région d'homologie allant de *APP* à *MX1*. Elle possède l'extrémité distale de MMU16, allant de 16C4 à *ter*, avec le matériel centromérique de MMU17. Ces souris sont viables et vivent bien plus agées que Ts16. Elles ont un comportement hyperactif. Les études neurochimiques ont révélé des anomalies fonctionnelles dans la voie de signalisation

adénylate-cyclase, dans le cortex et l'hippocampe mais pas le cervelet. La production d'AMP cyclique (AMPc) est réduite dans ces régions. Cette réduction d'activité adénylate-cyclase peut jouer un rôle dans la cognition altérée de la souris Ts65Dn [Dierssen *et al.*, 2006]. Une dégénérescence des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal (BFCN) est observée.

Des modifications de la potentialisation à long terme (LTP) et de la dépression à long terme (LTD) sont observées chez Ts65Dn (figure 23). Dans la LTP, la phosphorylation augmentée des sous-unités CaMKII et GluR1 dans les synapses mène à la saturation ce qui empêche toute potentialisation additionnelle. L'activité ERK réduite entraine une moindre migration des récepteurs AMPA dans la densité postsynaptique. Dans la LTD, l'activité de la calcineurine (PP2B) est réduite par la surexpression de RCAN1, causant une plus faible internalisation des récepteurs AMPA et potentiellement un temps d'ouverture moyen des récepteurs NMDA plus court [Cramer et Galdzicki, 2012].

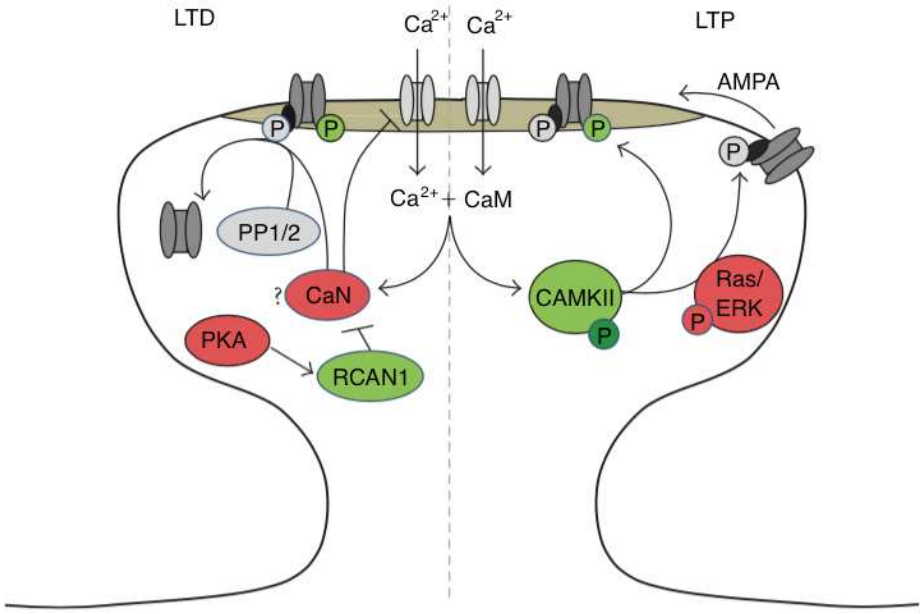



Figure 23 : Altération des cascades de signalisation intracellulaires affectant la réponse des récepteurs AMPA postsynaptiques dans l'hippocampe de Ts65Dn. En vert : concentration ou activité élevée, en rouge : activité diminuée [Cramer et Galdzicki, 2012].

Les résultats d'un environnement enrichi sur le comportement et la cognition des souris Ts65Dn de la naissance à 7 mois sont mitigés, et ont un effet de genre marqué [Dierssen *et al.*, 2001].

### 2.2.2. Ts1Cje

Les souris Ts1Cje sont hypoactives. Elles présentent une forte teneur en espèces réactives de l'oxygène et un dysfonctionnement mitochondrial. L'étude de la protéomique du système redox fournit des informations sur les mécanismes d'atteintes liées au stress oxydant, les marqueurs et les cibles thérapeutiques potentielles. Une telle approche chez des souris Ts1Cje a permis d'identifier les protéines modifiées par les produits de la péroxydation lipidique dont le plus génotoxique est le 4-hydroxynonénal. Des protéines jouant un rôle dans la structure, le métabolisme et la communication cellulaires dans le SNC, ainsi qu'une sous-unité de l'ATP-synthase mitochondriale ont ainsi été mises en évidence [Butterfield *et al*., 2012]. Même si les troubles cognitifs affectant ces souris Ts1Cje sont sévères, la dégénérescence du BFCN n'est pas observée, contrairement au modèle Ts65Dn [Gotti *et al.,* 2011].

### 2.2.3. Ts1Rhr

La souris Ts1Rhr est segmentairement trisomique pour la région comprise entre *Cbr1* et *Mx2* [Delabar *et al.*, 2006]. Les souris Ts1Rhr adultes sont plus grosses que les souris euploïdes. De plus, de façon surprenante, le crâne et la mandibule des souris Ts1Rhr est de taille standard contrairement à ceux de Ts65Dn, de taille réduite. Par conséquent, les caractères phénotypiques cranio-faciaux de la T21 sont localisés ailleurs que sur cette région anciennement dénommée Down Syndrome Critical Region [Salehi *et al*., 2007].

### 2.2.4. Souris chimériques

Des souris chimériques ont été générées par transfert de cellules contenant une partie du chromosome 21 humain comme un chromosome indépendant, avec un degré variable de mosaïcisme. Ces modèles ont été utiles dans l'étude des mosaïques. Le premier modèle, généré en 2001, a démontré une corrélation entre la gravité des phénotypes (anomalies d'apprentissage et malformations cardiaques) et le pourcentage de cellules présentant un chromosome HSA21 surnuméraire. Le deuxième modèle, TC1, généré en 2005, a permis d'étudier les modifications phénotypiques touchant au comportement, à la plasticité synaptique, à la densité neuronale dans le cervelet, et aux malformations cardiaques [Delabar *et al.*, 2006 ; Delabar, 2010].

La souris TC1 présente des anomalies à court terme mais pas à long terme de l'apprentissage. Les troubles de l'apprentissage sont corrélés avec des anomalies

spécifiques de la potentialisation type LTP dans le gyrus denté de l'hippocampe [Wiseman *et al.*, 2009].

### 2.2.5. Autres modèles

Les souris Ms1Cje/Ts65Dn, ou Ms1Ts65 sont obtenues en croisant des souris Ts65Dn à des souris porteuses d'une translocation réciproque T(12;16)1Cje. Elles sont trisomiques pour les gènes présents sur Ts65Dn et absents sur Ts1Cje, soit le segment allant de *Mrpl39* à *Sod1*. Au vu des performances meilleures que celles des modèles parentaux Ts65Dn et Ts1Cje, ce segment semble contribuer au déficit cognitif notamment en ce qui concerne les capacités d'apprentissage spatial et la mémoire [Rachidi et Lopes, 2007]. En outre, des souris transgéniques pour une région spécifique peuvent être générées par transfert de chromosome artificiel de levure (YAC) ou de chromosome artificiel bactérien (BAC). Par exemple le modèle BACT-gmSim2 est trisomique pour *mSim2* [Dierssen *et al.*, 2001].

Pour l'étude spécifique de la MA associée à la T21, les souris transgéniques surexprimant APP sous une forme mutée sont utilisées. D'autres modèles de la MA existent, dont les souris transgéniques pour des gènes facteurs de risque de la MA localisés sur d'autres chromosomes que le 21 et ne sont donc pas applicables à ce cas particulier [Choong *et al*., 2015].

## 3. Criblage de molécules thérapeutiques grâce aux cellules souches pluripotentes induites

Associées à la génomique fonctionnelle, les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) sont de puissants modèles cellulaires de la T21. Elles offrent des possibilités de criblage de molécules d'intérêt pour la T21. Plusieurs protéines ou voies ont été ciblées, pour lesquelles des études ont démontré des effets bénéfiques sur le phénotype de la T21. Un autre aspect prometteur des iPSC est leur utilisation potentielle dans la thérapie cellulaire pour traiter les maladies neurologiques. Des études cliniques portent sur le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) par des cellules souches neurales [Liu et Deng, 2015]. La technologie iPSC a permis de traiter un patient atteint d'une maladie oculaire dégénérative. Cependant, leurs applications cliniques sont limitées en raison de leur immunogénicité et de leur tumorigénicité [Hibaoui et Feki, 2015]. Le programme "Scarcell", sélectionné par la Fondation Jérôme Lejeune, vise à démontrer l'efficacité de cellules souches issues de gencives dans le traitement des complications vasculaires, avec de possibles applications pour ses patients.

4. Méthodes épigénomiques

La technique d'édition du génome de cellules humaines la plus récente est *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats CRISPR-Associated Proteins 9* (CRISPR / Cas9). Ce système dérivé de bactéries utilise des molécules d'ARN qui reconnaissent des séquences d'ADN humaines spécifiques. Les ARN agissent comme guides de la nuclease permettant l'hydrolyse d'emplacements idoines du génome humain. Il a été utilisé en thérapie cellulaire chez des organismes variés. La taille de ce sytème d'environ 4,2 kb complique son administration, qui pourra être réalisée par l'intermédiaire d'un *adeno-associated virus* (AAV). Un autre limite concerne les potentiels effets hors-cibles dus à l'activité de la nucléase Cas9. Pour cette raison, la Cas9 nickase a été développée. Ce mutant de Cas9 conduit à la génération d'une cassure simple brin au lieu de double brin sur le site cible. Puisqu'une cassure simple brin est plus facilement réparée en utilisant le brin d'ADN complémentaire intact, les effets hors cible sont minimisés. Par ailleurs, l'inactivation de gènes inadéquats peut déséquilibrer le phénotype. Par exemple, *DSCR1* étant un suppresseur de tumeur, son inactivation augmenterait le risque de tumeurs solides chez les patients [Mentis, 2016].

HSA21 porte 5 gènes de type micro-ARN (miARN) : *miR-99a*, *let-7c*, *miR-125b-2*, *miR-155*, et *miR-802*. L'expression aberrante de miARN serait impliquée dans de nombreuses pathologies dont la MA. Des thérapies fondées sur les miARN ont fait l'objet d'études notamment dans l'hépatite C. L'inactivation sélective de miARN de HSA21 pourrait avoir un effet thérapeutique sur la T21. Cela demande de développer des inhibiteurs de miARN, essentiellement sous la forme de courtes chaines d'ARN complémentaires à une partie cible du miARN. L'administration de miARN est complexe car ces derniers sont rapidement dégradés. Une possibilité pourrait être l'utilisation d'un virus non pathogène pour introduire la séquence nucléotidique dans la cellule [Kuhn *et al.*, 2010 ; Elton *et al.*, 2013].

En utilisant un adénovirus modifié, AAV - *short hairpin RNA* (shRNA), une équipe est parvenue à transférer à des cellules HEK293 et à des précurseurs neuronaux une séquence ARN qui déclenche l'inhibition spécifique de l'expression de *Dyrk1A*. Ce vecteur d'ARN a aussi été injecté dans le striatum de souris TgDyrk1A. Ce traitement a restauré des niveaux d'expression corrects de Dyrk1A sans toxicité notable. Cependant cette thérapie génique n'est actuellement pas transposable à l'homme [Ortiz-Abalia *et al.*, 2008].

5. Autres approches de recherche ayant été proposées

Une recherche sur PubMed en utilisant l'expression « trisomie 21 » renvoie plus de 25 000 résultats, moins de 30 quand le terme « biologie des systèmes » est ajouté. Ce champ de recherche émergent pourrait fournir de nouvelles possibilités thérapeutiques pour la recherche sur la T21 (figure 24) [Ma'ayan *et al.*, 2006]. En outre, le dépot de plaques β-amyloïdes dans le cerveau signe une évolution préjorative et déficitaire de la MA. Cette installation est irréversible. Par conséquent, les progrès thérapeutiques passeront par la prévention, en diminuant la cinétique de clivage d'APP en Aβ. Ceci inclut aussi la mise au point de biomarqueurs précoces et moins invasifs que les marqueurs actuellement détectés. Ceux-ci, des fragments de protéines *tau* et APP circulant dans le LCR, nécessitent en effet de recourir à une ponction lombaire peu agréable pour les patients.

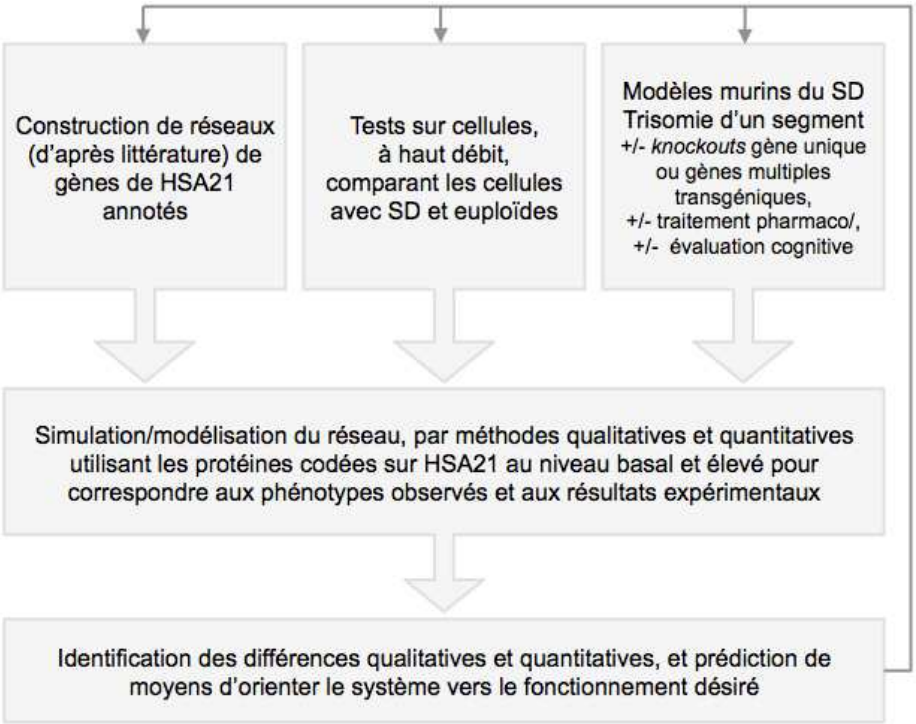



Figure 24 : Utilisation d'une méthodologie de biologie systémique [Ma'ayan *et al.*, 2006].

# Partie III :
# Cibles thérapeutiques

Les résultats des modèles murins ont fourni des informations sur les altérations des systèmes de neurotransmetteurs dans la T21 (tableau 2). Ces données ont orienté les chercheurs vers des cibles thérapeutiques potentielles.

Tableau 2 : Systèmes de neurotransmetteurs altérés chez la souris Ts65Dn [d'après Gotti *et al.,* 2011]

| Région cérébrale et paramètre étudié | Comparaison TS vs. euploïde | Age | Sexe |
|---|---|---|---|
| **Système cholinergique** | | | |
| Noyau septal médian : | | | |
| - Nombre de neurones p75-NGFR-ir | ↘ | 6 mois | non spécifié |
| | | 12 mois | M |
| | | 19 mois | M |
| - Taille de celllules ChAT-ir | ↘ | 8 mois | M |
| | | 6 mois [a] | M |
| - Nombre de neurones ChAT-ir | ↘ | 12 mois | non spécifié |
| | | 18 mois | F |
| - Taille et densité de neurones trkA-ir | ↘ | 6 mois | M |
| - Taille et nombre de neurones trkA-ir | ↘ | 19 mois | M |
| Cerveau antérobasal | | | |
| - Protéine NGF | ↘ | 9 mois | F |
| Hippocampe : | | | |
| - Activité enzymatique ChAT | ↗ | 10 mois | M et F |
| | | 12 mois | non spécifié |
| Cervelet : | | | |
| - Activité enzymatique ChAT | ↗ | 10 mois | M et F |
| **Système noradrénergique** | | | |
| Cortex : | | | |
| - Niveau basal AMPc | ↘ | 5 mois | non spécifié |
| Hippocampe : | | | |
| - Niveau basal AMPc | ↘ | 5 mois | non spécifié |
| *Locus cœruleus* | | | |
| - Perte du phénotype noradrénergique dans les neurones | ↗ | 8 mois | non spécifié |
| **Système nitrergique** | | | |
| Noyau septal médian et partie ventrale de la bande diagonale de Broca : | | | |
| - Nombre de neurones NOS-ir | ↘ | 3 mois | M |
| Noyau paraventriculaire : | | | |
| - Nombre de neurones NOS-ir | ↘ | 3 mois | M |
| **Système peptidergique** | | | |
| Noyau paraventriculaire : | | | |
| - Nombre de neurones vasopressine-ir | ↘ | 18 mois | F |
| Hippocampe : | | | |
| - Neurones VIP-ir | ↗ | 12 mois | M |

[a] également dans la partie ventrale de la bande diagonale de Broca

Les pharmacothérapies potentielles des troubles cognitifs associées à la T21 ou à tout autre trouble du développement neurologique entraînant une déficience intellectuelle seraient des traitements adjuvants. Elles ne remplaceraient en aucun cas les interventions existantes qui ont fait leurs preuves, telles que les thérapies par la parole, physiques et occupationelles, l'ergonomie et les stratégies éducatives [Costa, 2011]. Les traitements potentiels appartiennent à des classes pharmacologiques variées. La figure 25 donne un aperçu de la multiplicité de cibles impliquées pour les seuls facteurs LTP et LTD. De plus, parmi les traitements potentiels, certains appartiennent à plusieurs des classes pharmacologiques que nous mentionnerons. Par exemple, les traitements ciblant le système cholinergique peuvent être utilisés pour leur effet neuroprotecteur.

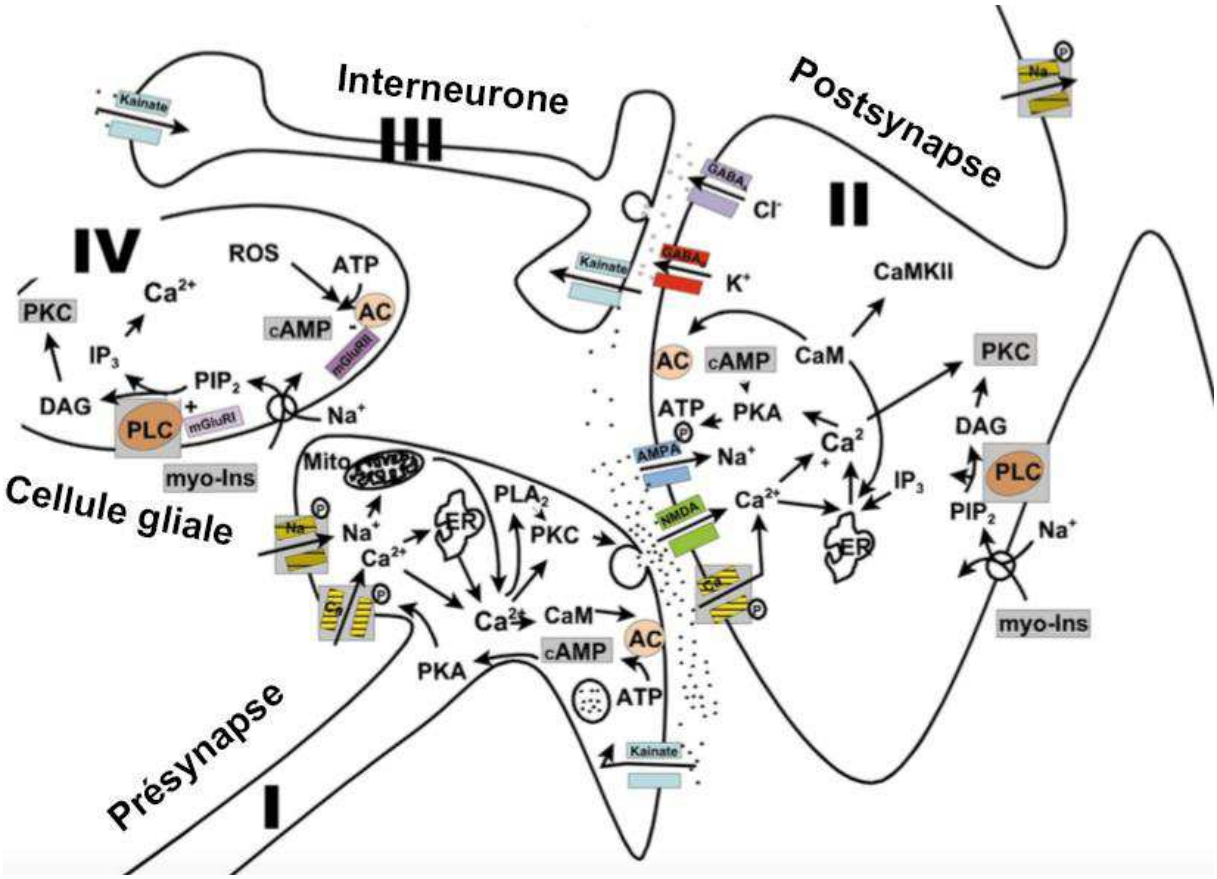



Figure 25 : Facteurs à l'origine des variations de LTP et de LTD observées dans l'hippocampe de la souris Ts65Dn [Galdzicki *et al.*, 2001].

Certaines molécules sont en phase préclinique, d'autres sont déjà en phase clinique. Cependant, cela peut prendre du temps avant de voir arriver sur le marché des produits réellement efficaces. Nous pouvons faire un parallèle avec la recherche de traitements de la MA. Les formes pharmaceutiques de mémantine, donépézil, galantamine et rivastigmine, sur le marché depuis plus de quinze ans, ont été réévaluées le 19 octobre 2016 par la

Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le service médical rendu (SMR) des spécialités concernées et de leurs génériques a été jugé insuffisant.

## 1. Traitements ciblant les systèmes de transmission

Plusieurs systèmes de transmission sont modifiés par la T21. En rétablissant la transmission du signal, certaines molécules peuvent améliorer la fonction synaptique. La majorité des études de traitements potentiels de la T21 ciblent ces systèmes de transmission [Stagni *et al.*, 2015].

### 1.1. Traitements agissant sur la transmission cholinergique

Les traitements améliorant la transmission cholinergique visent à contrer les dysfonctionnements cholinergiques liés à l'âge. Dans la T21, les dommages neuronaux concernent particulièrement les neurones cholinergiques [Lott et Head, 2001]. Les inhibiteurs de l'acetylcholinesterase sont utilisés pour prévenir la perte des marqueurs fonctionnels du BFCN [Gardiner, 2015].

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine sont des canaux ioniques ($Na^+$ et $Ca^{2+}$) pentamères intervenant dans la transmission synaptique rapide, avec un temps moyen d'ouverture de l'ordre de la milliseconde. Ils sont excitateurs, entrainant la dépolarisation de la membrane. Ils sont localisés à la jonction neuromusculaire et dans le SNC en présynaptique dans le télencéphale basal, et en postsynaptique dans les interneurones GABAergiques de l'hippocampe et du cortex cérébral. Ils jouent un rôle important dans la régulation des rythmes oscillatoires associés aux fonctions cognitives supérieures et la mémoire de travail [Deutsch *et al.*, 2015].

Le donépézil, un inhibiteur sélectif de l'acétylcholinesterase, a des effets positifs avec une amélioration de la démence dans la MA légère à modérée. Il a cependant des effets secondaires parmi lesquels diarrhée, nausées, fatigue, insomnies. Les résultats en termes de performances cognitives sont contradictoires dans les différentes études [Dierssen et De La Torre, 2012].

La physostigmine est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, elle augmente la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique. Ceci permet la stimulation des récepteurs nicotiniques et muscariniques. La physostigmine a montré un résultat probant chez les souris de 4 mois, mais pas celles de 10 ou 16 mois [Gardiner, 2015].

La rivastigmine est un autre inhibiteur de l'acétylcholinesterase. Elle a été évaluée chez les patients atteints de la T21. Les résultats sont les mêmes que pour le donépézil, suggérant que son utilisation à long terme n'améliore pas les performances cognitives et langagières [Dierssen et De La Torre, 2012].

La galantamine est un inhibiteur compétitif et réversible de la cholinesterase et ligand allostérique des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Elle est utilisée pour traiter la MA légère à modérée et d'autres troubles de la mémoire, notamment ceux d'origine vasculaire [Dierssen et De La Torre, 2012].

Ce dérivé des acides aminés lysine et méthionine a des propriétés qui peuvent être intéressantes dans la MA. À savoir, elle a une activité sur les neurones cholinergiques et une action stabilisatrice membranaire et antioxydante mitochondriale. Même si les études préliminaires étaient encourageantes, avec une amélioration de la mémoire visuelle et de l'attention chez des patients vieillissants, une étude clinique plus récente en double aveugle n'a pas montré d'effets satisfaisants [Dierssen et De La Torre, 2012].

### 1.2. Traitements antagonistes de la transmission GABAergique

Le déséquilibre entre excitation et inhibition de la neurotransmission contribue aux troubles de la mémoire et de l'apprentissage. Ce déséquilibre a été mis en évidence notamment sur les souris Ts65Dn. Les antagonistes GABAergiques ont donc été étudiés dans le but de réduire l'inhibition excessive.

Les antagonistes du récepteur GABA-A que sont la picrotoxine, le bilobalide et le pentylène tétrazole (PTZ) ont été testés chez Ts65Dn. Un traitement aigu en une injection unique de picrotoxine s'est révélée inefficace, tandis qu'un traitement chronique sur deux semaines en IV journalier a été efficace pour chacune de ces molécules. De plus, les effets bénéfiques sur l'apprentissage et la LTP ont persisté après le traitement.

Le PTZ a toutefois un effet secondaire convulsifiant, d'où l'étude d'antagonistes du récepteur GABA-A plus spécifiques. Ces récepteurs, d'une remarquable hétérogénéité structurale et fonctionnelle, se composent d'hétéropentamères assemblés parmi 19 sous-unités différentes. Les récepteurs comprenant une sous-unité α5, hautement exprimée dans l'hippocampe, sont davantage étudiés. Une injection unique d'agoniste inverse α5 (α5IA) améliore les performances des souris Ts65Dn sans induire d'effets secondaires. De même pour le RO4938581, un autre antagoniste α5, qui ramène la LTP et la neurogenèse à leur

valeur témoin et améliore les performances sans toutefois les ramener à celles des souris témoins.

La sous-unité α5 se trouve surtout dans le récepteur qui possède une sous-unité γ GABRG2. GABRG2 est déphosphorylée et inactivée par la calcineurine, une protéine phosphatase $Ca^{2+}$-calmoduline-dépendante modulée par les protéines RCAN1 et PCP4, toutes deux codées dans HSA21. Les perturbations de l'activité de la calcineurine chez les souris Ts65Dn toucheraient donc plus spécifiquement l'activité des récepteurs GABA-A comprenant une sous-unité α5, en exacerbant la LTD [Gardiner, 2015].

GIRK2 est un canal $K^+$ couplé aux récepteurs GABA-B. Les niveaux d'expression de GIRK2 sont élevés dans l'hippocampe Ts65Dn et ont été proposés pour contribuer à la plasticité synaptique perturbée. Les courants $K^+$ induits par GABA-B dans le Ts65Dn sont élevés dans l'hippocampe, ce qui suggère qu'ils contribuent au déséquilibre observé entre la neurotransmission excitatrice et inhibitrice. L'inhibition du récepteur GABA-B par CGP55845, un antagoniste GABA-B, a été étudiée. Le traitement des souris Ts65Dn mâles de 2 à 3 mois, en aigu et chronique, a permis de ramener les performances cognitives à celles des souris témoins [Gardiner, 2015].

Deux anti-épileptiques, l'éthosuximide et la gabapentine, ont fait l'objet d'études précliniques chez des souris Ts65Dn de 5 mois, sur une période de 10 semaines. L'éthosuximide inhibe les canaux GIRK2 tandis que la gabapentine inhibe la sous-unité α2/δ1 des canaux calciques voltage-dépendants. Aucun effet sur les performances n'a été constaté dans ces études [Gardiner, 2015].

Le co-transporteur $Na^+/K^+/Cl^-$ NKCC1 est surexprimé dans les neurones du modèle Ts65Dn, et la concentration intracellulaire en $Cl^-$ est élevée. Ceci favorise l'efflux de $Cl^-$ par les canaux couplés à GABA-A, conduisant à la dépolarisation postsynaptique. Ce mécanisme serait impliqué dans l'épileptogenèse de la T21. Le bumétanide, un inhibiteur de NKCC1, a été administré à des souris Ts65Dn. Il a restauré le potentiel membranaire de $Cl^-$ et les courants GABAergiques. En outre, le médicament était capable de restaurer la plasticité synaptique et d'améliorer les performances d'apprentissage et de mémoire [Araujo *et al.*, 2015].

### 1.3. Traitements visant à améliorer la transmission noradrénergique

Le but des traitements ciblant la transmission noradrénergique est de compenser les dysfonctionnements noradrénergiques observés notamment dans l'hippocampe. Les

concentrations d'hormones thyroïdiennes à 3 mois sont comparables dans le *locus cœruleus* (LC) des souris Ts65Dn et témoins. A 6 mois, elles sont abaissées chez les souris Ts65Dn par rapport aux témoins. En postulant que cette anomalie perturbait l'influx de norépinéphrine vers l'hippocampe, l'équipe de Salehi *et al.* a testé en 2009 les effets de deux traitements sur des souris Ts65Dn mâles de 6 mois : l'injection de droxidopa ou L-thréo-dihydroxyphénylsérine (L-DOPS) qui est une prodrogue de la noradrénaline, et le xamotérol, un agoniste partiel du récepteur β1 adrénergique.

D'autres travaux ont également montré une perte progressive des marqueurs noradrénergiques avec l'âge. Sur cette base, des Ts65Dn mâles âgées de 5 à 6 mois ont été traitées avec le formotérol, un agoniste β2 adrénergique. Le formotérol a augmenté le nombre de cellules fluorescentes à la bromodésoxyuridine, un marqueur de la neurogenèse, mais pas le nombre de nouveaux neurones [Gardiner, 2015]. Ces traitements ne sont pas sans effets secondaires, la L-DOPS a un effet hypotenseur chez l'homme, avec un risque cardiovasculaire majoré chez les patients ayant des manifestations cardiaques de la T21. Le formotérol aggrave les complications respiratoires chez les personnes souffrant d'asthme [Das *et al.*, 2014].

Les *designer receptors exclusively activated by designer drugs* (DREADD) sont des outils servant principalement à étudier *in vivo* les populations neuronales. Ils ont été utilisés récemment pour traiter le modèle Ts65Dn. Les individus atteints de DS présentent souvent des déficits de mémoire de travail couplés à une dégénérescence des neurones noradrénergiques du *locus cœruleus*. Le DREADD hM3Dq a été administré *via* un adénovirus dans le LC par un promoteur synthétique, PRSx8, pour stimuler sélectivement les neurones par administration exogène du ligand de synthèse clozapine-N-oxyde. Ce traitement a amélioré les performances au test de reconnaissance d'objets et réduit l'hyperactivité chez les souris Ts65Dn, alors qu'il n'a pas eu d'effets significatifs chez les témoins [Fortress *et al.*, 2015].

### 1.4. Traitements ciblant le récepteur NMDA du glutamate

La LTD est rétablie, chez la souris Ts65Dn, par des antagonistes du récepteur NMDA [Cramer et Galdzicki, 2012]. La mémantine est un antagoniste non-compétitif des récepteurs NMDA approuvé pour traiter la MA modérée à sévère. Elle réduit l'activation excessive de la neurotransmission glutamatergique, un des facteurs contribuant à la pathogenèse de la MA. Sa faible affinité pour les récepteurs NMDA est un avantage en ce sens qu'elle ne devrait pas trop perturber les processus d'apprentissage et de mémorisation. Chez les souris

Ts65Dn, elle a démontré une correction de certains caractères comme la cognition perturbée dans la T21 et la MA. Elle a déjà démontré des améliorations de la fonction cognitive chez les patients atteints de la MA, et un ralentissement du déclin cognitif chez des sujets parmi la population générale. L'étude NCT01112683, première étude clinique translationnelle dans laquelle la mémantine a été administrée à des adultes jeunes avec une T21 montre des résultats encourageants, tandis que l'étude MEADOWS suggère plutôt que ce traitement serait inefficace [Dierssen et De La Torre, 2012].

Le RO25-6981, un antagoniste de la sous-unité GluN2B des récepteurs NMDA, a corrigé sur des souris Ts65Dn la LTP et les rythmes oscillatoires gamma. Ses effets persistent plus longtemps si l'administration est prolongée. En terme de mémoire et de plasticité synaptique, ils affectent différentiellement les souris de type sauvage et aneuploïdes.

### 1.5. Traitements ciblant le système sérotoninergique

L'intérêt de la fluoxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, qui augmente donc la signalisation sérotoninergique, est soutenu par plusieurs sources. Il a été montré chez la souris que le traitement chronique par la fluoxétine et d'autres antidépresseurs stimule la production de nouveaux neurones et leur incorporation dans les réseaux fonctionnels. Les souris non traitées présentaient une neurogenèse diminuée dans le gyrus denté, ainsi qu'une expression amoindrie des récepteurs 5HT2A, du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et du facteur de croissance neural (NGF). La fluoxétine a corrigé tous ces paramètres à l'exception de l'expression de NGF. Les résultats ont perduré 1 mois après le traitement [Gardiner, 2015]. La neurogenèse est dépendante entre autres de deux voies médiées par le récepteur 5HT1AR. La voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) régule la prolifération des précurseurs neuronaux, et celle du BDNF pour la survie des neurones chez le nouveau-né. Les taux de sérotonine sont diminués chez les sujets ayant une T21, probablement en raison de l'activation de GIRK2 par des autorécepteurs 5HT1A. L'hyperpolarisation induite de la membrane présynaptique inhibe la libération de sérotonine.

La fluoxétine bloque la recapture de sérotonine et augmente ainsi sa concentration et la signalisation *via* les voies intégrées impliquant l'AMPc, Ras / Erk et PI3K / Akt et qui convergent sur CREB. Plusieurs protéines codées sur le chromosome 21 (représentées en vert sur la figure 26) agissent sur cette voie à différents endroits. Leur surexpression affecte vraisemblablement le flux de signalisation. La fluoxétine modifie également les propriétés

fonctionnelles de 5HT2CR qui peuvent également être affectées par l'augmentation de la protéine ADAR2 (gène non tripliqué chez Ts65Dn) [Gardiner, 2008].

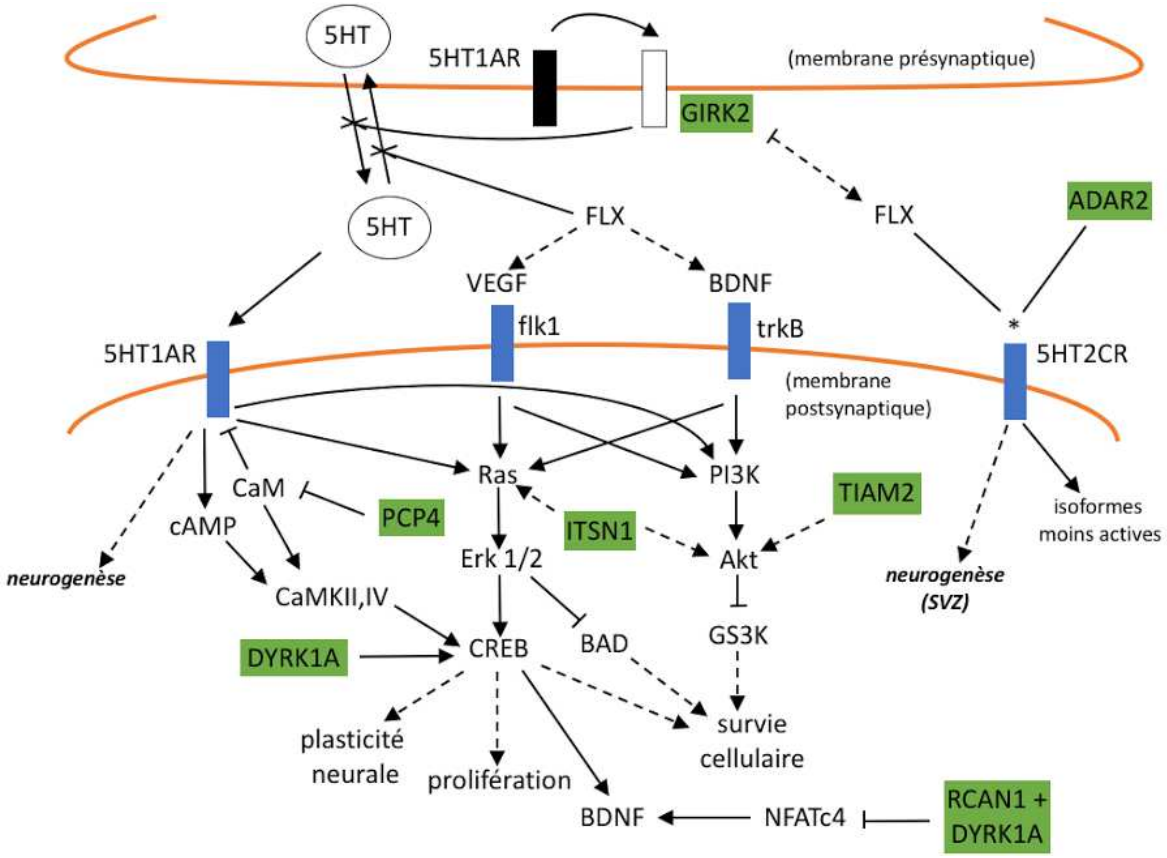



Figure 26 : Voies de la neurogenèse chez l'adulte, perturbations dans la T21 et effets de la fluoxétine. (Flèches pleines : activation. Flèches pointillées : activation indirecte. Lignes stop : inhibition. Lignes pointillées : modifie les propriétés fonctionnelles) [Gardiner, 2008].

### 1.6. Traitements ciblant le système endocannabinoïde

L'altération génétique ou pharmacologique de la signalisation endocannabinoïde a des effets marqués sur les synapses et les neurones. Sous certaines conditions, l'activation de ce système peut améliorer les fonctions supérieures du SNC. Une équipe a testé sur Ts65Dn le JZL184, un inhibiteur sélectif de la monoacylglycérol lipase (MAGL), enzyme dégradant le 2-arachidonoylglycerol, un endocannabinoïde. Le JZL184 a amélioré l'activité motrice, la mémoire à long terme et la plasticité synaptique. Le traitement n'a pas eu d'effet sur les souris euploïdes, ni sur le comportement ni sur la plasticité synaptique, suggérant que la suppression de l'activité MAGL est efficace dans la T21 spécifiquement. Le traitement a réduit les taux de Aβ(40) et Aβ(42) mais pas ceux d'App et BACE1. En somme, cette approche thérapeutique semble pouvoir se justifier [Lysenko *et al.*, 2014].

2. Agents neuroprotecteurs, antioxydants et anti-radicaux libres

Dans l'espoir de ralentir les signes de vieillissement cérébral, des essais d'administration de vitamines antioxydantes ont été réalisés sur des adultes et des nourrissons ayant une T21. Sans toutefois occasionner d'effets secondaires observables, les vitamines A (rétinol), C (acide ascorbique) et E (α-tocophérol) n'ont pas eu l'effet escompté [Zigman, 2013]. Par ailleurs il semble utile de rappeller qu'une large étude de cohorte a mis en évidence un lien entre les mégadoses de vitamine C et les calculs rénaux, chez les hommes uniquement [Ferraro *et al.*, 2016].

La première molécule ayant démontré une amélioration de la mémoire et de l'apprentissage chez Ts65Dn est l'estrogène, il y a plus de 10 ans. Ce choix se basait sur le constat d'une ménopause précoce et d'un déclin cognitif apparaissant plus tôt chez les femmes ayant une T21. La réponse à l'estrogène est plus importante chez les femmes [Gardiner, 2015].

Les fragments actifs de la protéine neuroprotectrice dépendante de l'activité (ADNP) et du facteur neurotrophique dépendant de l'activité (ADNF) ont été administré à des souris Ts65Dn. Il s'agit pour l'ADNP de l'octapeptide NAPVSIPQ et pour l'ADNF du nonapeptide SALLRSIPA. Le traitement prénatal a permis de prévenir le retard des étapes neurodéveloppementales ainsi que les altérations de l'ADNP et du peptide vasoactif intestinal. L'administration postnatale a quant à elle augmenté l'expression de la sous-unité NR2B du récepteur NMDA, et a ramené les déficits d'apprentissage et de mémoire à ceux des témoins euploïdes [Costa et Scott-McKean, 2013]. L'administration prolongée sous-cutanée du peptide 6, homologue à une région active du facteur neurotrophique ciliaire, peut diminuer les troubles de la mémoire et de l'apprentissage chez les souris Ts65Dn. Le traitement à long terme avec le peptide 6 a optimisé le pool de cellules progénitrices neuronales dans l'hippocampe et de protéines synaptiques cruciales pour la plasticité synaptique. Ces résultats suggèrent un potentiel thérapeutique du peptide 6.

Chez des souris Ts65Dn d'âge intermédiaire, l'administration orale à long terme de mélatonine, une hormone indolamine, a amélioré l'apprentissage spatial, la mémoire, et augmenté l'expression de ChAT dans les neurones. Ceci constitue un argument en faveur de cette molécule qui pourrait réduire, au moins partiellement, la dégénerescence des BFCN. L'absence d'altérations sensorimotrices lors d'un traitement prolongé par cette molécule indique que celle-ci est exempte d'effets secondaires comportementaux non cognitifs. La supplémentation pourrait donc présenter un intérêt dans la prévention des déficits cognitifs liés à l'âge.

La vitamine E diminue l'activité des espèces réactives de l'oxygène et l'atrophie des BFCN chez les souris Ts65Dn. Cette propriété a été testée en 2016 par un essai clinique randomisé en double aveugle réalisé sur des adultes ayant plus de 50 ans et une T21, répartis sur 21 sites cliniques. Les participants ont reçu soit 1000 UI de vitamine E par voie orale à raison de deux fois par jour pendant 3 ans, soit un placebo. La vitamine E n'a pas ralenti l'installation de signes démentiels ni occasionné d'effets indésirables.

Le piracétam, chef de file des agents nootropiques, a été testé pour l'amélioration la performance cognitive sur des modèles animaux tels que la souris Ts65Dn. Chez l'Homme son utilisation a été évaluée y a de nombreuses années par des méthodes relativement empiriques. Certaines de ces études suggéraient un bénéfice chez les enfants et les personnes âgées en phase de déclin cognitif, mais globalement, les preuves ne sont pas assez solides pour soutenir une utilisation thérapeutique.

Le SGS-111 est un analogue du piracétam. *In vitro*, son utilisation limite la dégradation oxydante et l'apoptose des neurones corticaux humains. L'administration de SGS-111 à des souris Ts65Dn adultes ainsi qu'à des femelles gestantes n'a pas démontré de bénéfice thérapeutique potentiel.

La minocycline, une tétracycline, a des effets neuroprotecteurs, en modulant l'activité de l'interleukine 1β (inflammation) et en inhibant les caspases (apoptose) [Gardiner, 2015]. Elle a démontré en 2004 une protection contre les lésions immunotoxiques des BFCN de souris Ts65Dn. Elle agit en particulier sur les cellules astrogliales.

3. Traitements ciblant les voies de signalisation perturbées

Le lithium est utilisé depuis les années 1970 pour traiter les troubles de l'humeur. Bien que les mécanismes d'action de cette molécule ne soient pas parfaitement connus, on sait que le lithium agit en partie pour inhiber l'activité de GS3KB et pour moduler la signalisation dans la voie Wnt / β-caténine. Il inhibe également les activités des inositol phosphatases. Cependant, la liaison du compétitive du lithium aux protéines, à la place de $Mg^{2+}$ permet d'envisager l'étendue des effets possibles. Le lithium a des propriétés neuroprotectrices et augmente la neurogenèse adulte chez les rongeurs. Des souris Ts65Dn femelles de 12 mois ont été traitées au lithium pendant 1 mois. La neurogenèse alors observée chez les souris Ts65Dn atteignait celle des souris témoins non traitées. Dans d'autres travaux, lorsque des mâles de 5 mois ont été traités pendant 1 mois avec du lithium, une restauration complète de la neurogenèse a été observée dans le gyrus denté. La LTP a été corrigée, et les concentrations relatives de ß-caténine phosphorylée augmentées, tout

comme une partie des performances cognitives. Pour étudier plus précisément les bases pharmacologiques du lithium, les propriétés *in vitro* des précurseurs neuronaux dérivés de la zone subventriculaire ont été examinées chez des souris Ts65Dn nouveau-nées. Au départ, la prolifération était altérée et l'activité de GSK3B augmentée par la réduction de sa phosphorylation. À savoir, les niveaux d'expression de la GSK3B phosphorylée en sérine 9 pGSK3B-ser9 étaient diminués. Le traitement des cultures cellulaires au lithium a augmenté la phosphorylation de Ser9 et normalisé la prolifération cellulaire [Gardiner, 2015].

Le développement des précurseurs de cellules granulaires du cervelet est diminué chez les souris Ts65Dn, d'où la taille réduite du cervelet observée chez les souris adultes. Ce déficit serait provoqué par un défaut de réponse à la protéine *Sonic Hedgehog*, qui normalement contrôle la prolifération cellulaire pendant le développement du cervelet. On peut stimuler cette prolifération soit par l'ajout direct de la protéine, soit en utilisant un composé comme le *Shh pathway agonist (SAG) 1.1*. Un traitement donné à des souriceaux permet de corriger le taux diminué de division cellulaire. Cet agoniste permet aussi de corriger des défauts de prolifération des cellules de la crête neurale lorsqu'elles y sont exposées *in vitro* [Delabar, 2010]. Le nombre de neurones cérébelleux a été normalisé par un traitement au SAG 1.1, en une injection unique chez les souriceaux. La LTP dans l'hippocampe a également été corrigée par l'administration de la molécule [Antonarakis et Epstein, 2006].

Le lévétiracétam, un anti-épileptique, diminue l'intensité des crises d'épilepsie chez les personnes ayant une T21 et également chez ceux ayant une MA. Il corrige aussi les dysfonctionnements synaptiques et de la mémoire chez les souris transgéniques pour le gène *APP*. La molécule a donc un intérêt potentiel chez les patients présentant une T21 et une MA [Choong *et al*., 2015].

### 3.1. Inhibiteurs JAK

Il a été suggéré que la progression de la MA pouvait être ralentie en bloquant les récepteurs IFNAR1. L'administration d'antagonistes de l'interféron peut donc avoir un intérêt thérapeutique dans la T21. L'inhibition des interférons et de leurs récepteurs peut améliorer la viabilité des neurones et restaurer la neurogenèse.

L'inhibiteur Normferon® a été développé suite à un résultat positif en ciblant les IFN et INFR sur des souris avec une trisomie de MMU16. Actuellement, davantage d'inhibiteurs JAK que d'inhibiteurs IFN sont en cours d'essai clinique. Ces molécules telles que le ruxolitinib, le SAR302503, le lestaurtinib, le CYT-387 et autres ont été testées dans les

cancers hématologiques. Les interférons activent JAK1 et JAK2 qui activent à leur tour les *signal transducers and activators of transcription* (STAT) 1. STAT1, par l'intermédiaire des caspases 3, induit l'apoptose. De ce fait, les inhibiteurs de JAK1 ou JAK2, comme le ruxolitinib, pourraient diminuer l'apoptose neuronale dans la T21. La voie de signalisation JAK-STAT est pléiotrope, d'où les effets secondaires hautement probables en l'inhibant et la nécessité de traitement très ciblés [Lee *et al.*, 2016].

4. Correction de l'expression des protéines codées par les gènes tripliqués

Les thérapies géniques en sont encore à leurs débuts et devraient s'améliorer tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de la sécurité. Il faut identifier le gène, le vecteur, la régulation de l'expression du gène puis affiner les choses par essais-erreurs. Les bonnes candidates des thérapies géniques sont par exemple la drépanocytose ou la bêta-thalassémie, car ce sont des maladies monogéniques, dont le gène responsable est bien étudié et n'est pas cancérigène, qui touchent le sang et donc des cellules faciles à prélever et à corriger. Un autre exemple est la myopathie de Duchenne, où le gène *DMD* muté ne permet pas la synthèse de la dystrophine, protéine indispensable aux muscles. Des chercheurs sont parvenus à traiter des souris malades en masquant, à l'aide du vecteur AAV-U7, la lecture de l'exon erroné. En revanche comme nous l'avons vu, plusieurs gènes sont incriminés dans les troubles cognitifs observés dans la T21. La thérapie monogénique n'est donc pas envisageable actuellement.

Des médicaments épigénétiques − "*epidrugs*" − sont actuellement utilisés en clinique en psychiatrie et oncologie (tableau 3), en particulier des inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase (DNMT) et de l'histone déacétylase (HDAC). Ce type de médicament est particulièrement intéressant car les modifications épigénétiques sont réversibles, par opposition à ceux qui affecteraient la séquence génétique (notamment par *gene silencing*).

Tableau 3 : *Epidrugs* actuellement autorisés [adapté de Dekker *et al.*, 2014]

| **Molécule** | **Spécialité** | **Cible inhibée** | **Indication** | **AMM FDA[a]** | **AMM EMA[b]** |
|---|---|---|---|---|---|
| 5-azacytidine | Vidaza® | DNMT | Syndromes myélodysplasiques | 19/05/2004 | 17/12/2008 |
| Décitabine | Dacogen® | DNMT | Syndromes myélodysplasiques | 02/05/2006 | 20/09/2012 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Vorinostat | Zolinza® | HDAC | Lymphomes T cutanés | 06/10/2006 | Retirée |
| Romidepsine | Istodax® | HDAC | Lymphomes T cutanés et périphériques | 05/11/2009 | Refusée 12/02/2013 |
| Belinostat | Beleodaq® | HDAC | Lymphomes T périphériques | 03/07/2014 | - |
| Valproate | Divers | HDAC | Épilepsie, trouble bipolaire | Plusieurs dates AMM | Plusieurs dates AMM |

[a] FDA : Food and Drug Administration [b] EMA : European Medicines Agency

Le t-butyl ester de N-[N-(3,5-difluorophénacétyl)-L-alanyl]-S-phénylglycine (DAPT) est un inhibiteur direct du complexe γ-secrétase et indirect de la voie notch. L'administration de DAPT a été faite sur des modèles d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer, les souris Tg2576 exprimant APP muté, ce qui se traduit par des niveaux élevés de peptides Aß. Le DAPT, administré 3 heures avant un test cognitif à ces souris âgées de 5 à 16 mois, corrige les déficits caractéristiques de cette souche. La correction rapide du déficit cognitif par le DAPT correspond au temps nécessaire pour réduire de moitié la concentration d'Aß soluble. Chez les enfants porteurs d'une T21, la déficience intellectuelle est en place avant le développement d'un phénotype neurodégénératif ou de plaques amyloïdes. Ceci n'empêche pas ces facteurs de contribuer à la déficience intellectuelle. Étant donnée l'amélioration de la cognition des souris Ts65Dn par le DAPT, la déficience intellectuelle pourrait probablement être traitée par des molécules diminuant Aβ y compris chez des patients jeunes.

Les protéines kinases constituent le deuxième plus important groupe de cibles thérapeutiques, après les RCPG. Elles sont actuellement au nombre de 518. Leur structure commune comprend un domaine catalytique hautement conservé, formé d'un cœur kinase et d'un site catalytique. Sous leur forme activée, les protéines kinases catalysent la phosphorylation de leur substrat par transfert du phosphate γ de l'ATP (co-substrat) sur le groupement hydroxyle d'une sérine, thréonine ou tyrosine. Elles interviennent dans la plupart des signaux de transduction et dans la communication intracellulaire. Ces mécanismes touchent de nombreuses fonctions cellulaires que sont le métabolisme, la transcription, la progression du cycle cellulaire, la différenciation et l'apoptose. De ce fait, les protéines kinases sont des cibles préférentielles pour l'étude et le traitement des pathologies cardiovasculaires, inflammatoires, tumorales, et neurodégénératives.

DYRK1A stimule la voie *Hedgehog* (Hh) importante dans le développement cellulaire. Dans les cellules de patients ayant une T21, la signalisation médiée par Hh est diminuée. DYRK1A a un rôle double. D'une part, elle active les facteurs de transcription, d'autre part

elle inhibe la signalisation endogène Hh en régulant négativement des protéines et co-activatrices de transcription impliquées dans cette voie [Schneider *et al.*, 2015]. Par ailleurs, DYRK1A a été identifiée comme étant la kinase principale dans la phosphorylation de la protéine *tau*, dont l'hyperphosphorylation favoriserait la formation des dégénérescences neurofibrillaires. De nombreux inhibiteurs de DYRK1A ATP-compétitifs ont été développés. Ces inhibiteurs agissent à doses nanomolaires. La recherche de ligands de DYRK1A est en pleine expansion. Parmi les inhibiteurs décrits, seuls l'harmine et le MADE44 sont en phase préclinique. Les laboratoires académiques et les industries pharmaceutiques recherchent un profil de sélectivité pour DYRK1A vis-à-vis des autres CMGC kinases et en particulier de DYRK1B qui possède 85% d'homologie avec DYRK1A [Blaise, 2014]. *In vitro*, l'harmine qui inhibe non-spécifiquement la famille DYRK, a réduit le nombre de neurites dans des neurones hippocampiques, ainsi que la phosphorylation de *tau* dans des cellules de neurogliome [Park et Chung, 2013].

La compensation, en partie, de l'excès de fonctionnement de la voie GABAergique de souris adultes traitées avec un extrait de thé vert décaféiné suggère la possibilité d'associer deux molécules, comme le 3-gallate d'épigallocatéchine (EGCG), pour restaurer les voies GABAergique et glutamatergique [Souchet *et al.*, 2015]. Les molécules inhibitrices de kinases sont couramment utilisées en oncologie. Par opposition, pour les personnes atteintes de la T21, ne souffrant pas d'une maladie à proprement parler mais d'un syndrome, l'amélioration de la qualité de vie que pourraient offrir de telles molécules peut être légère, avec des bénéfices non pas immédiats mais à long terme. Ainsi, les effets indésirables ont plus de poids dans la balance bénéfice/risque évaluée dans les essais cliniques. Ces risques peuvent être *i)* idiosyncratiques, non médiés par les cibles de la molécule, *ii)* liés à l'inhibition de cibles structurellement proches de DYRK1A telles que DYRK1B ou d'autres kinases ou *iii)* liés à l'inhibition excessive de DYRK1A elle-même [Becker *et al.*, 2014].

Deux études cliniques utilisant l'EGCG ont été faites, sur des groupes de participants âgés pour l'une de 14 à 29 ans et pour l'autre de 16 à 34 ans. Les résultats de ce dernier essai ont rapporté que l'EGCG combiné avec 12 mois de stimulation cognitive était significativement plus efficace que le placebo associé à la stimulation cognitive, sur l'amélioration de la mémoire de reconnaissance visuelle et le comportement adaptatif. Des essais de phase III seront nécessaires pour évaluer et confirmer l'efficacité à long terme de l'EGCG et de la stimulation cognitive [Antonarakis, 2016].

5. Traitements proneurogéniques

Le composé P7C3 stimule la synthèse de NAD, un co-facteur essentiel à des voies métaboliques variées. La molécule a été administré à des souris Ts65Dn deux fois par jour pendant 3 mois. Ce traitement a amélioré la neurogenèse dans l'hippocampe [Latchney *et al*., 2015]. Son effet neuroprotecteur en fait également un bon candidat pour le traitement de la maladie de Parkinson.

L'intégrité synaptique et des corps cellulaires des BFCN, représentés en figure 27, dépend de l'approvisionnement en NGF mature endogène. Le NGF mature dérive de la maturation extracellulaire de proNGF par l'action coordonnée de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), du plasminogène et de la plasmine, l'enzyme en charge du clivage de proNGF. La boucle de maturation proNGF est régulée par la neuroserpine. Le NGF mature cortical est présent de façon très transitoire dans l'espace extracellulaire. Rapidement, soit il se lie aux récepteurs tyrosine kinase A (TrkA) et est transporté vers le cerveau antérieur basal, ou il est dégradé par la métalloprotéase matricielle 9 (MMP-9). L'activation de MMP-9 peut être médiée par d'autres métalloprotéases (par exemple MMP-3), par des médiateurs inflammatoires ou par la plasmine. L'activité de la MMP-9 est régulée par un inhibiteur endogène, l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéases 1 (TIMP-1) [Iulita et Cuello, 2014].

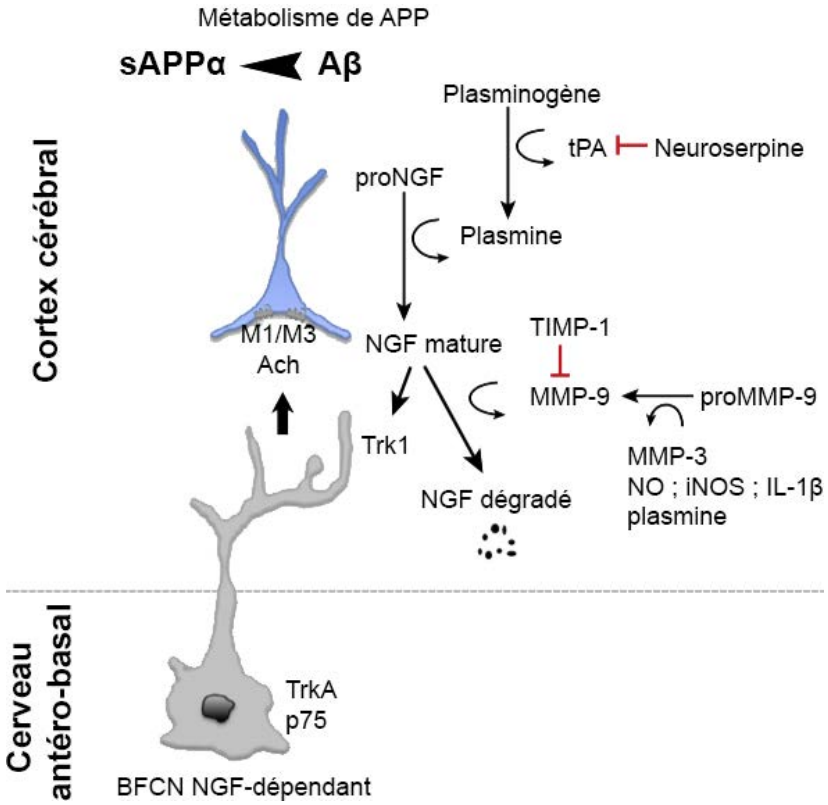



Figure 27 : Voie du NGF, métabolisme de la protéine précurseur amyloïde (APP) et phénotype cholinergique du cerveau antéro-basal [Iulita et Cuello, 2014].

Il serait intéressant de rechercher des stratégies thérapeutiques pour corriger les anomalies de la voie métabolique du NGF dans la T21 et la MA. Celles-ci pourraient consister à faciliter la conversion du proNGF endogène en NGF mature ou à protéger le SNC de la dégradation de la neurotrophine biologiquement active. De telles stratégies pourraient permettre l'apport direct de NGF mature au SNC par perfusion intracérébroventriculaire, application intranasale ou implantation de cellules productrices de NGF dans le prosencéphale basal. Ces approches, bien qu'elles puissent avoir un avantage thérapeutique, sont invasives et ectopiques car l'action biologique du NGF exogène peut atteindre des cibles non voulues. Bien que de telles thérapeutiques soient irréalisables à l'heure actuelle, il existe des résultats expérimentaux qui laissent supposer des applications futures. Par exemple, la perfusion corticale d'un inhibiteur de MMP-9 / MMP-2 à large spectre a permis d'augmenter les taux endogènes de NGF mature à ses sites de production ainsi que la densité des éléments présynaptiques cholinergiques chez le rat. Une telle approche pourrait être étendue à la T21 et à la MA [Iulita et Cuello, 2014].

## 6. Remarques conclusives

Pour certaines des molécules dont celles ciblant des neurotransmetteurs, nous disposons d'un recul important et en connaissons les limites. Les traitements cholinergiques, glutamatergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques sont fortement susceptibles d'occasionner des effets secondaires, même si ces deux derniers types de médicaments semblent avoir un bénéfice d'après les études existantes. Des voies comme JAK, Hh et celle du NGF offrent des possibilités intéressantes. La protéine DYRK1A possède des effets délétères, quand elle est en surconcentration comme c'est le cas dans la T21. Elle agit, de plus, sur la voie Hh. Des inhibiteurs spécifiques de DYRK1A semblent prometteurs. Toutes ces voies présentent d'évidentes limites d'application, dues à la multiplicité de leurs effets.

# Conclusion

Pour les soignants, au sens large du terme, la prise en charge adéquate d'une personne porteuse de T21 nécessite d'envisager deux axes complémentaires : à la vision purement médicale et donc pathologique doit se superposer la vision parentale, apportée par les associations. Cette dernière décrit dans les faits la vie d'un enfant ou d'un adulte atteint de ce syndrome et doit donc prévaloir.

Récemment, des avancées notables ont été réalisées en cytogénétique et en génétique moléculaire. Ces progrès ont permis d'améliorer les méthodes de dépistage prénatal et la connaissance des gènes impliqués dans les altérations somatiques et fonctionnelles. La recherche de traitements est à l'œuvre depuis des décennies, source d'espoir mais aussi d'incertitude. Des molécules existantes ou innovantes, de diverses classes pharmacologiques sont testées en vue d'atténuer les symptômes génants pour les patients, ceci en améliorant la fonction cognitive notamment. Les résultats sur animaux sont parfois encourageants, mais souvent non transposables à l'Homme. De fait, les résultats sur modèles animaux ne présagent pas des résultats ultérieurs sur les patients.

En terme de bénéfice pour la société, il n'est pas souhaitable que des médicaments effacent toutes les caractéristiques phénotypiques de la T21. Ceci est d'ailleurs difficilement envisageable en raison de l'intrication des effets issus de multiples gènes. En revanche, à l'heure actuelle, les démarches d'inclusion dès la petite enfance bien qu'encore trop rares se développent. De même par la suite avec la mise en place d'initiatives visant à ce que les personnes porteuses de T21 puissent exprimer leur potentiel. Leur espérance de vie a beaucoup progressé au cours de ces dernières décennies, de façon plus marquée que celle de la population générale. De plus, elles sont bien intégrées socialement et génèrent leur part de richesse familiale et sociale par notamment un travail rétribué en atelier protégé ou ailleurs. Il ne faut donc pas s'attendre à un gain exceptionnel par la pharmacologie. En revanche, on peut espérer que ces traitements puissent réduire le handicap face aux difficultés de la vie quotidienne, afin que davantage de possibilités leur soient ouvertes.

# Références bibliographiques


Abbara A. (**2017**) Syndrome de Down. Diponible sur http://www.aly-abbara.com, consulté le 22 février 2017

Alamercy J. (**2007**) *Suivi de la personne porteuse de trisomie 21 tout au long de sa vie*. Thèse Médecine, Lyon

Antonarakis S.E., Epstein C.J. (**2006**) The challenge of Down syndrome. *Trends Mol Med.* 12(10):473-9. PMID: 16935027

Antonarakis S.E. (**2017**) Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet.* 18(3):147-163. PMID: 28029161

Araujo B.H., Torres L.B., Guilhoto L.M. (**2015**) Cerebal overinhibition could be the basis for the high prevalence of epilepsy in persons with Down syndrome. *Epilepsy Behav*. 53:120-5. PMID: 26558714

Arumugam A. *et al*. (**2016**) Down syndrome - A narrative review with a focus on anatomical features. *Clin. Anat*. 29:568-577. PMID: 26599319

Ayed W., Gouas L., Penault-Llorca F., Amouri A., Tchirkov A., Vago P. (**2012**) Trisomy 21 et cancers. *Morphologie*. 96(314-315):57-66. PMID: 23141635

Azevedo Moreira L.M., Damasceno Espirito Santo L. (**2013**) Marriage and reproduction in a woman with Down syndrome. *Rev Med Int Sindr Down*. 17(3):39-42.

Baum R.A., Nash P.L., Foster J.E., Spader M., Ratliff-Schaub K., Coury D.L. (**2008**) Primary care of children and adolescents with down syndrome: an update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 38(8):241-61. PMID: 18722332

Becker W., Soppa U., Tejedor F.J. (**2014**) DYRK1A: a potential drug target for multiple Down syndrome neuropathologies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 13(1):26-33. PMID: 24152332

Blaise E. (**2014**) *Contribution à l'étude chimique et pharmacochimique de dérivés mono- bi- et tricycliques de pyridazines*. Thèse Chimie Organique / Chimie Biologique et Thérapeutique, Strasbourg

Bruwier A., Chantrain C.F. (**2012**) Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 171(9):1301-7. PMID: 22113227

Butterfield D.A. *et al*. (**2012**) Redox proteomics in selected neurodegenerative disorders: from its infancy to future applications. *Antioxid Redox Signal*. 17(11):1610-55. PMID: 22115501

Cárdenas A.M., Ardiles A.O., Barraza N., Baéz-Matus X., Caviedes P. (**2012**) Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch Med Res*. 43(8):645-54. PMID: 23142525

Chaanine A., Hugonenq C., Lena G., Mancini J. (**2008**) Les complications neurologiques liées à la trisomie 21. *Arch Pediatr*. 15(4):388-96. PMID: 18329863

Chen C.P. (**2010**) Pathophysiology of increased fetal nuchal translucency thickness. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 49(2):133-8. PMID: 20708516

Choong X.Y., Tosh J.L., Pulford L.J., Fisher E.M. (**2015**) Dissecting Alzheimer disease in Down syndrome using mouse models. *Front Behav Neurosci*. 9:268. PMID: 26528151

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (**2014**) Information destinée aux femmes enceintes sur la possibilité de recourir, à leur demande, au dépistage prénatal de la trisomie 21. Diponible sur http://www.cngof.asso.fr, consulté le 12 janvier 2017

Coppedè F. (**2009**) The complex relationship between folate/homocysteine metabolism and risk of Down syndrome. *Mutat Res*. 682(1):54-70. PMID: 19524060

Coppedè F. (**2015**) The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. *Front Genet*. 6:223. PMID: 26161087

Coppedè F. (**2016**) Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol*. 2016 Sep 7. PMID: 27600794

Costa A.C.S. (**2011**) On the Promise of Pharmacotherapies Targeted at Cognitive and Neurodegenerative Components of Down Syndrome. *Dev Neurosci*. 33(5):414-27. PMID: 21893967

Costa A.C.S., Scott-McKean J.J. (**2013**) Prospects for Improving Brain Function in Individuals with Down Syndrome. *CNS Drugs*. 27(9):679-702. PMID: 23821040

Cramer N., Galdzicki Z. (**2012**) From abnormal hippocampal synaptic plasticity in down syndrome mouse models to cognitive disability in down syndrome. *Neural Plast.* 101542. PMID: 22848844

Das D., Phillips C., Hsieh W., Sumanth K., Dang V., Salehi A. (**2014**) Neurotransmitter-based strategies for the treatment of cognitive dysfunction in Down syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 54:140-8. PMID: 24842803

Dekker A.D., De Deyn P.P., Rots M.G. (**2014**) Epigenetics: The neglected key to minimize learning and memory deficits in Down syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 45:72-84. PMID: 24858130

Delabar J.M., Aflalo-Rattenbac R., Créau N. (**2006**) Developmental defects in trisomy 21 and mouse models. *ScientificWorldJournal*. 6:1945-64. PMID: 17205199

Delabar J.M. (**2010**) Syndrome de Down - Nouvelles perspectives thérapeutiques ? *Med Sci (Paris).* 26(4):371-6. PMID: 20412741

Delhanty J.D.A. (**2011**) Inherited aneuploidy: germline mosaicism. *Cytogenet Genome Res.* 133(2-4):136-40. PMID: 21487228

Deutsch S.I., Burket J.A., Urbano M.R., Benson A.D. (**2015**) The α7 nicotinic acetylcholine receptor: A mediator of pathogenesis and therapeutic target in autism spectrum disorders and Down syndrome. *Biochem Pharmacol.* 97(4):363-77. PMID: 26074265

Dierssen M., Fillat C., Crnic L., Arbonés M., Flórez J., Estivill X. (**2001**) Murine models for Down syndrome. *Physiol Behav*. 73(5):859-71. PMID: 11566219

Dierssen M., Ortiz-Abalia J., Arqué G., de Lagrán M.M., Fillat C. (**2006**) Pitfalls And Hopes in Down Syndrome Therapeutic Approaches: In the Search for Evidence-Based Treatments. *Behav Genet*. 36(3):454-68. PMID: 16520905

Dierssen M., De La Torre R. (**2012**) Down Syndrome: From Understanding the Neurobiology to Therapy. *Prog Brain Res*. Volume 197:2-262. ISBN: 978-0-444-54299-1

Diogo R., Smith C.M., Ziermann J.M. (**2015**) Evolutionary Developmental Pathology and Anthropology: A New Field Linking Development, Comparative Anatomy, Human Evolution, Morphological Variations and Defects, and Medicine. *Dev Dyn*. 244(11):1357-74. PMID: 26293597

Eckmann L. (**2014**) *Dépistage non invasif de la Trisomie 21: entre chimère et réalité.* Mémoire Sages-Femmes, Metz.

Egozcue S. *et al*. (**2000**) Human male infertility: chromosome anomalies, meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion. *Hum Reprod Update*. 6(1):93-105. PMID: 10711834

Elton T.S., Selemon H., Elton S.M., Parinandi N.L. (**2013**) Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene*. 532(1):1-12. PMID: 23246696

Engidawork E., Lubec G. (**2003**) Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochem*. 84(5):895-904. PMID: 12603815

Ensembl 25. Disponible sur http://www.ensembl.org, consulté le 20 février 2017

Ferraro P.M., Curhan G.C., Gambaro G., Taylor E.N. (**2016**) Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis*. 67(3):400-7. PMID: 26463139

Fondation Jérôme Lejeune. Disponible sur http://www.fondationlejeune.org, consulté le 12 janvier 2017

Fonseka K.G., Griffin D.K. (**2011**) Is there a paternal age effect for aneuploidy? *Cytogenet Genome Res*. 133(2-4):280-91. PMID: 21212646

Fortress A.M., Hamlett E.D., Vazey E.M., Aston-Jones G., Cass W.A., Boger H.A., Granholm A.E. (**2015**) Designer Receptors Enhance Memory in a Mouse Model of Down Syndrome. *J Neurosci*. 35(4):1343-53. PMCID: PMC4308587

Galdzicki Z., Siarey R., Pearce R., Stoll J., Rapoport S.I. (**2001**) On the cause of mental retardation in Down syndrome: extrapolation from full and segmental trisomy 16 mouse models. *Brain Res Brain Res Rev*. 35(2):115-45. PMID: 11336779

Gardiner K. (**2008**) Memory and learning – using mouse to model neurobiological and behavioural aspects of Down syndrome and assess pharmacotherapeutics. *Down Syndrome Research and Practice* (Online). doi:10.3104/reviews.2096

Gardiner K. (**2015**) Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: current status and considerations. *Drug Des Devel Ther*. 9:103-25. PMID: 25552901

Gotti S., Caricati E., Panzica G. (**2011**) Alterations of brain circuits in Down syndrome murine models. *J Chem Neuroanat*. 42(4):317-26. PMID: 21946025

Haydar T.F., Reeves R.H. (**2011**) Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci*. 35(2):81-1. PMID: 22169531

Herbert M., Kalleas D., Cooney D., Lamb M., Lister L. (**2015**) Meiosis and maternal aging: insights from aneuploid oocytes and trisomy births. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 7(4):a017970. PMID: 25833844

Hibaoui Y., Feki A. (**2015**) Concise Review: Methods and Cell Types Used to Generate Down Syndrome Induced Pluripotent Stem Cells. *J Clin Med*. 4(4):696-714. PMID: 26239351

Hultén M.A., Patel S., Jonasson J., Iwarsson E. (**2010**a) On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model. *Reproduction*. 139(1):1-9. PMID: 19755486

Hultén M.A. *et al*. (**2010**b) On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet*. 3:4. PMID: 20178584

Iulita M.F., Cuello A.C. (**2014**) Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Trends Pharmacol Sci*. 35(7):338-48. PMID: 24962069

Jones K.T. (**2008**) Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update*. 14(2):143-58. PMID: 18084010

Kahlem P. (**2006**) Gene-dosage effect on chromosome 21 transcriptome in trisomy 21: implication in Down syndrome cognitive disorders. *Behav Genet*. 36(3):416-28. PMID: 16557362

Kola I., Hertzog PJ. (**1998**) Down syndrome and mouse models. *Curr Opin Genet Dev*. 8(3):316-21. PMID: 9690992

Kovaleva N.V. (**2010**) Germ-line transmission of trisomy 21: Data from 80 families suggest an implication of grandmaternal age and a high frequency of female-specific trisomy rescue. *Mol Cytogenet*. 3:7. PMID: 20298592

Kuhn D.E. *et al*. (**2010**) Chromosome 21-derived microRNAs provide an etiological basis for aberrant protein expression in human Down syndrome brains. *J Biol Chem*. 285(2):1529-43. PMID: 19897480

Kurahashi H., Tsutsumi M., Nishiyama S., Kogo H., Inagaki H., Ohye T. (**2012**) Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenit Anom (Kyoto).* 52(1):8-15. PMID: 22348779

Lamb N.E., Yu K., Shaffer J., Feingold E., Sherman S.L. (**2005**) Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. *Am J Hum Genet*. 76(1):91-9. PMID: 15551222

Lambert-Messerlian G.M., Pinar H., Laprade E., Tantravahi U., Schneyer A., Canick J.A. (**2004**) Inhibins and activins in human fetal abnormalities. *Mol Cell Endocrinol*. 225(1-2):101-8. PMID: 15451574

Lana-Elola E., Watson-Scales S.D., Fisher E.M., Tybulewicz V.L. (**2011**) Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech*. 4(5):586-95. PMID: 21878459

Latchney S.E., Jaramillo T.C., Rivera P.D., Eisch A.J., Powell C.M. (**2015**) Chronic P7C3 treatment restores hippocampal neurogenesis in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome [Corrected]. *Neurosci Lett.* 591:86-92. Erratum in: *Neurosci Lett.* 2597:25. PMID: 25668489

Lee H.C., Tan K.L., Cheah P.S., Ling K.H. (**2016**) Potential Role of JAK-STAT Signaling Pathway in the Neurogenic-to-Gliogenic Shift in Down Syndrome Brain. *Neural Plast*. 2016:7434191. PMID: 26881131

Lewanda A.F. *et al.* (**2016**) Preoperative evaluation and comprehensive risk assessment for children with Down syndrome. *Paediatr Anaesth*. 26(4):356-62. PMID: 26749540

Liu Y., Deng W. (**2016**) Reverse engineering human neurodegenerative disease using pluripotent stem cell technology. *Brain Res*. 1638(Pt A):30-41. PMID: 26423934

Lott I.T., Head E. (**2001**) Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 7(3):172-8. PMID: 11553933

Lysenko L.V. *et al.* (**2014**) Monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 improves behavior and neural properties in Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *PLoS One*. 9(12):e114521. PMID: 25474204

Ma N., Niu R.F., Ma Y.J. (**2008**) Intersectin 1: a molecular linker in the central nervous system. *Neurosci Bull.* 24(6):401-5. PMID: 19037327

Ma'ayan A., Gardiner K., Iyengar R. (**2006**) The cognitive phenotype of Down syndrome: insights from intracellular network analysis. *NeuroRx*. 3(3):396-406. PMID: 16815222

Malassiné A., Frendo J.L., Evain-Brion D. (**2010**) Trisomy 21- affected placentas highlight prerequisite factors for human trophoblast fusion and differentiation. *Int J Dev Biol*. 54(2-3):475-82. PMID: 19876835

Martin R.H. (**2008**) Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 16(4):523-31. PMID: 18413061

McCoy R.C. *et al*. (**2015**) Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development. *PLoS Genet*. 11(10):e1005601. PMID: 26491874

Mentis (**2016**) Epigenomic engineering for Down syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 71:323-7

Migliore L., Migheli F., Coppedè F. (**2009**) Susceptibility to aneuploidy in young mothers of Down syndrome children. *ScientificWorldJournal.* 9:1052-60. PMID: 19802501

Moore SW. (**2008**) Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int*. 24(8):873-83. PMID: 18633623

Mouton-Liger F. *et al*. (**2014**) Developmental molecular and functional cerebellar alterations induced by PCP4/PEP19 overexpression: implications for Down syndrome. *Neurobiol Dis*. 63:92-106. PMID: 24291518

Muchová J., Žitňanová I., Ďuračková Z. (**2014**) Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? *Physiol Res*. 63(5):535-42. PMID: 24908086

Nafziger E., Vilensky J. (**2014**) The anatomy of nuchal translucency at 10-14 weeks gestation in fetuses with trisomy 21: An incredible medical mystery. *Clin Anat*. 27(3):353-9. PMID: 24488865

Ortiz-Abalia J. *et al.* (**2008**) Targeting Dyrk1A with AAVshRNA attenuates motor alterations in TgDyrk1A, a mouse model of Down syndrome. *Am J Hum Genet*. 83(4):479-88. PMID: 18940310

Papavassiliou P., Charalsawadi C., Rafferty K., Jackson-Cook C. (**2015**) Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A*. 167A(1):26-39. PMID: 25412855

Park J., Chung K.C. (**2013**) New Perspectives of Dyrk1A Role in Neurogenesis and Neuropathologic Features of Down Syndrome. *Exp Neurobiol*. 22(4):244-8. PMID: 24465139

Patterson D. (**2007**) Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 13(3):199-206. PMID: 17910086

Petersen M.B., Mikkelsen M. (**2000**) Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. *Cytogenet Cell Genet.* 91(1-4):199-203. PMID: 11173856

Pidoux G. *et al*. (**2012**) Review: Human trophoblast fusion and differentiation: lessons from trisomy 21 placenta. *Placenta*. 33 Suppl:S81-6. PMID: 22138060

Rachidi M., Lopes C. (**2007**) Mental retardation in Down syndrome: from gene dosage imbalance to molecular and cellular mechanisms. *Neurosci Res*. 59(4):349-69. PMID: 17897742

Roubertoux P.L., Carlier M. (**2010**) Mouse models of cognitive disabilities in trisomy 21 (Down syndrome). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 154C(4):400-16. PMID: 20981769

Salehi A., Faizi M., Belichenko P.V., Mobley W.C. (**2007**) Using mouse models to explore genotype-phenotype relationship in Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 13(3):207-14. PMID: 17910089

Salehi A. *et al.* (**2009**) Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Transl Med*. 1(7):7ra17. PMID: 20368182

Schneider P. *et al*. (**2015**) Identification of a novel actin-dependent signal transducing module allows for the targeted degradation of GLI1. *Nat Commun*. 6:8023. PMID: 26310823

Seewald L., Taub J.W., Maloney K.W., McCabe E.R. (**2012**) Acute leukemias in children with Down syndrome. *Mol Genet Metab*. 107(1-2):25-30. PMID: 22867885

Sérégaza Z., Roubertoux P.L., Jamon M., Soumireu-Mourat B. (**2006**) Mouse models of cognitive disorders in trisomy 21: a review. *Behav Genet.* 36(3):387-404. PMID: 16523244

Sherman S.L., Freeman S.B., Allen E.G., Lamb N.E. (**2005**) Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res*. 111(3-4):273-80. PMID: 16192705

De Sola S. *et al.* ; TESDAD Study Group (**2015**) A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. *Front Psychol*. 6:708. PMID: 26089807

Souchet B. *et al.* (**2015**) Pharmacological correction of excitation/inhibition imbalance in Down syndrome mouse models. *Front Behav Neurosci*. 9:267. PMID: 26539088

Stagni F., Giacomini A., Guidi S., Ciani E., Bartesaghi R. (**2015**) Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci*. 9:265. PMID: 26500515

Staropoli J.F. (**2008**) Tumorigenesis and neurodegeneration: two sides of the same coin? *Bioessays*. 30(8):719-27. PMID: 18623069

Turleau C, Vekemans M. (**2010**) Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science. *Med Sci (Paris).* 26(3):267-72. PMID: 20346276

U.S. National Library of Medicine. Disponible sur https://meshb.nlm.nih.gov, consulté le 3 mars 2017

Verloes A. (**2004**) Problèmes posés par les maladies génétiques, 3e partie – À propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. *Rev Prat*. 54(12):1363-9. PMID: 15461058

Wilcock D.M., Griffin W.S. (**2013**) Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation*. 10:84. PMID: 23866266

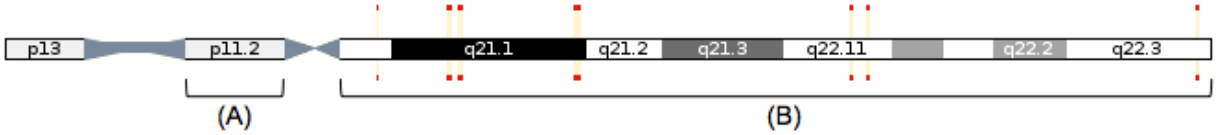
Wiseman F.K., Alford K.A., Tybulewicz V.L., Fisher E.M. (**2009**) Down syndrome - recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet*. 18(R1):R75-83. PMID: 19297404

Zigman W.B. (**2013**) Atypical aging in Down syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 18(1):51-67. PMID: 2394982

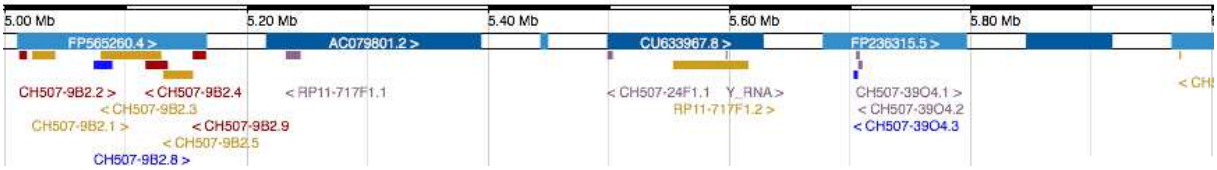
# Annexes

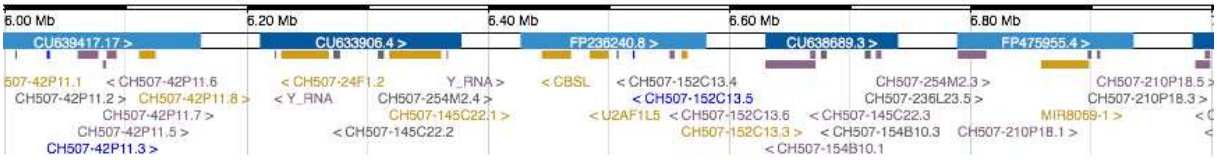
Annexe 1 : Vue globale et détaillée du chromosome 21 : contigs et gènes [Ensembl]

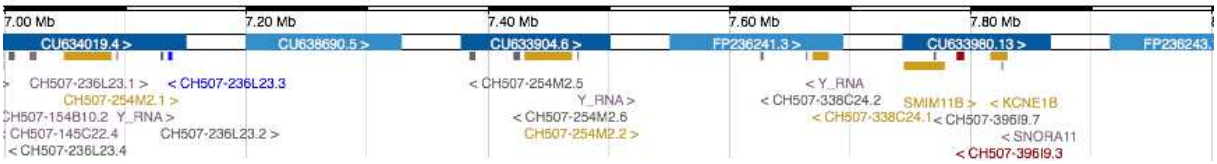
- gène codant une protéine (Ensembl)
- gène codant une protéine (Ensembl & Havana)
- transcrit édité
- gène ARN
- gène IG V
- pseudogène

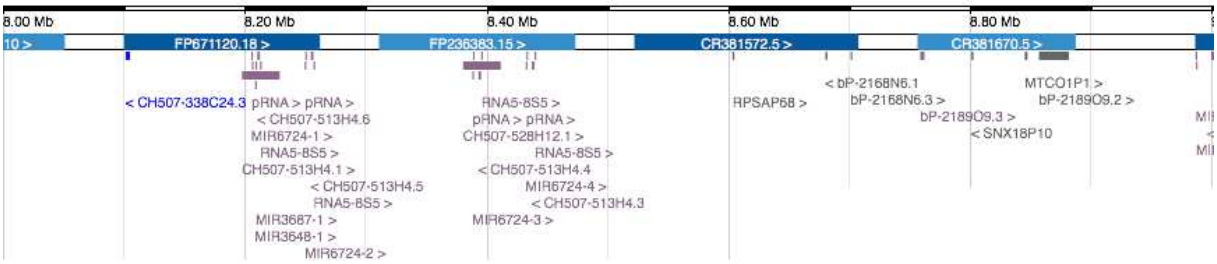


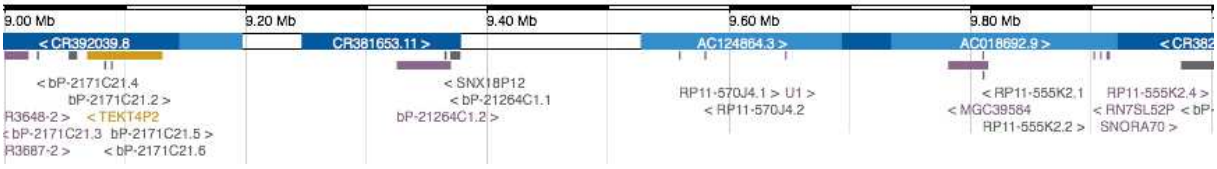

**(A) :**



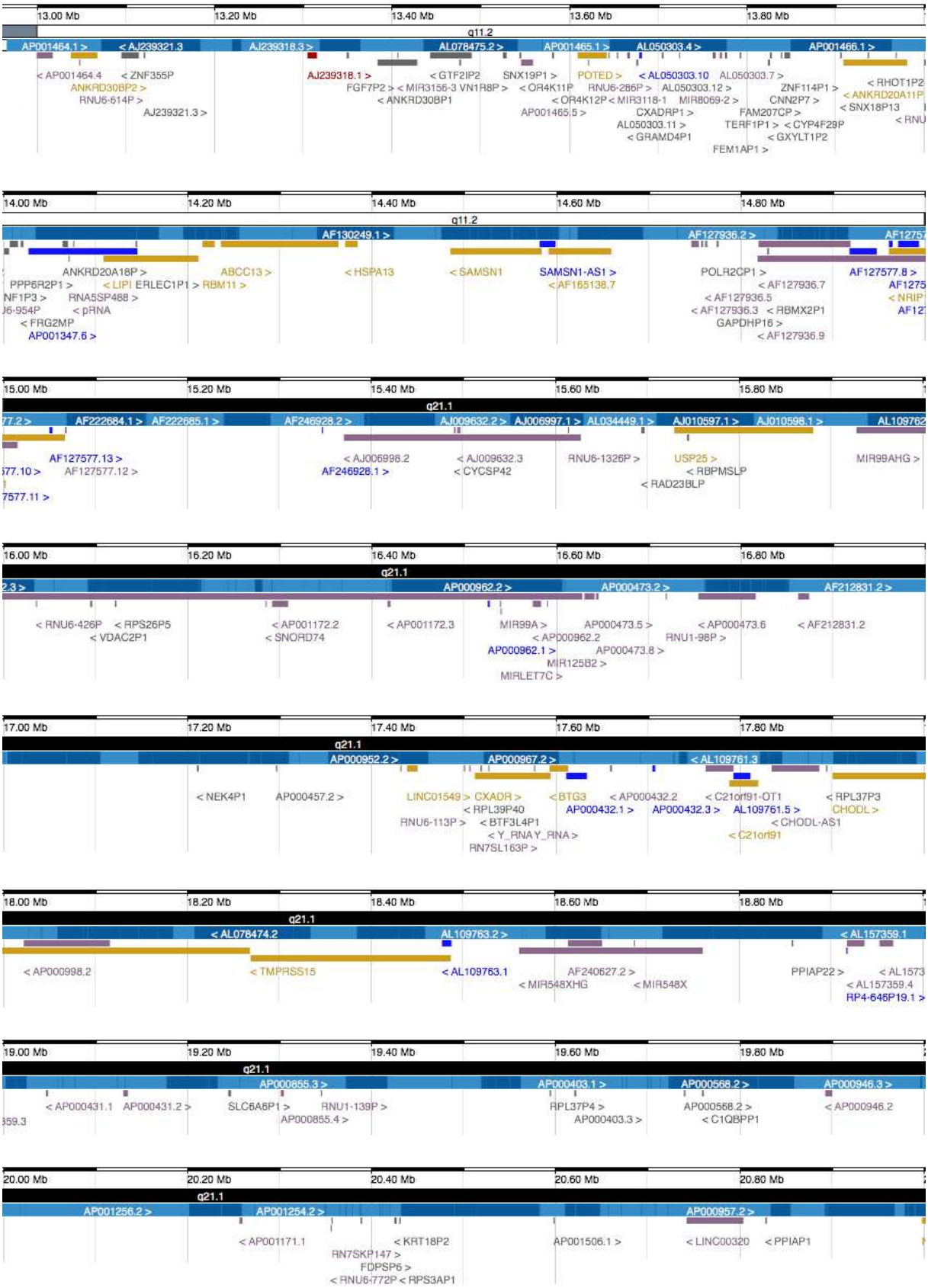



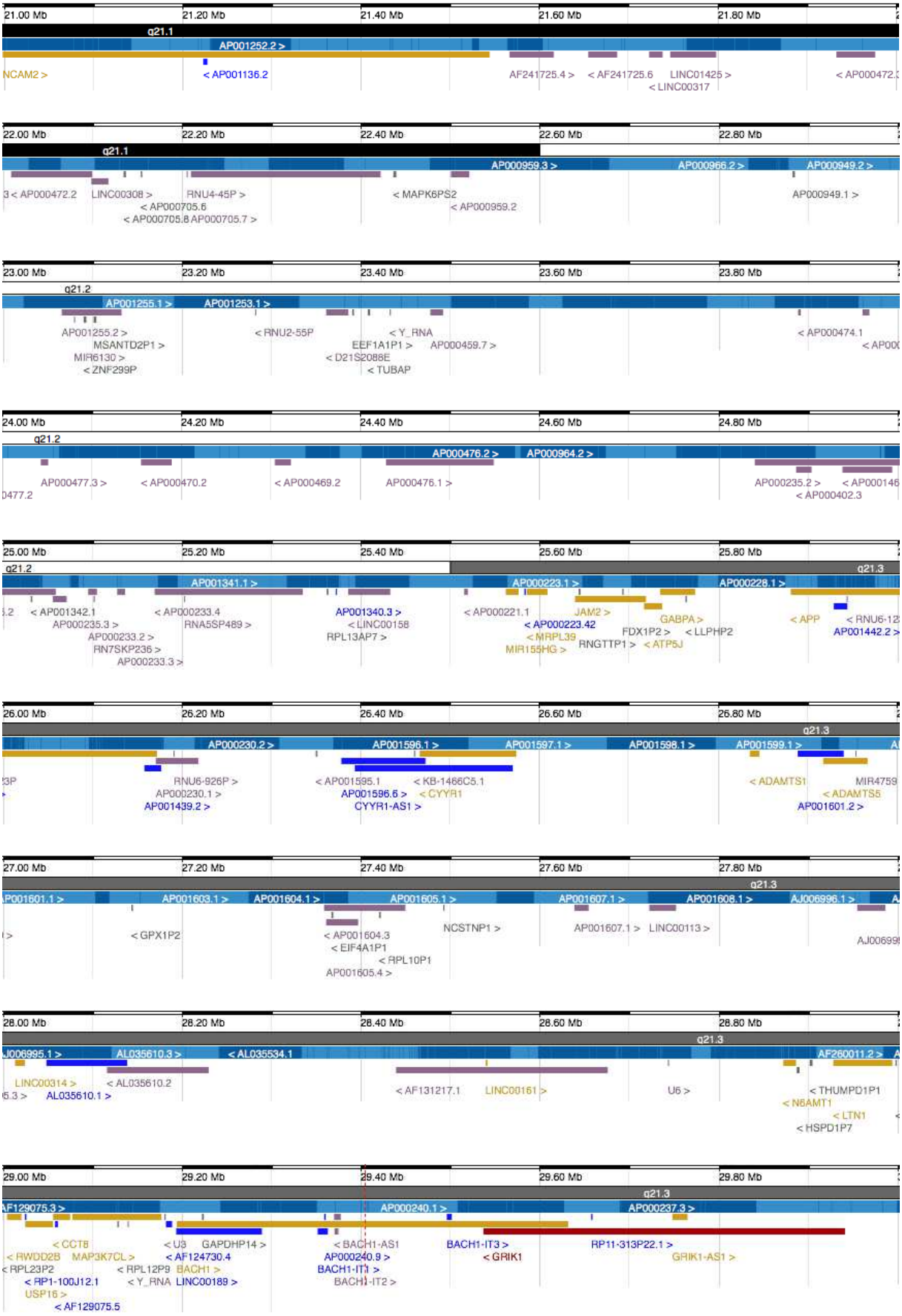



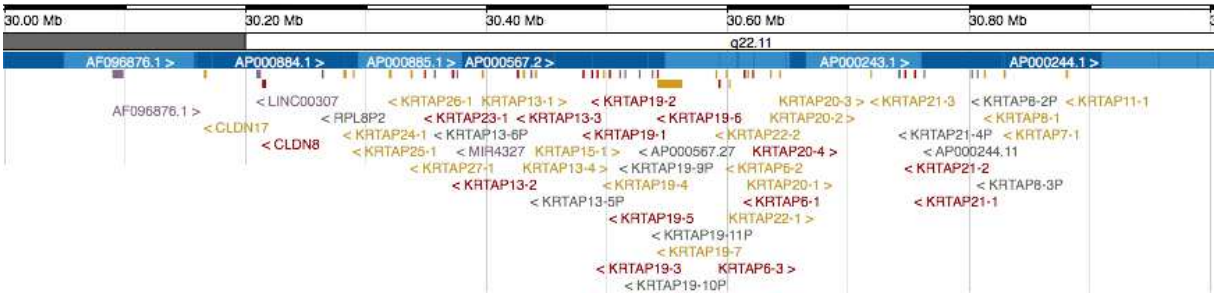



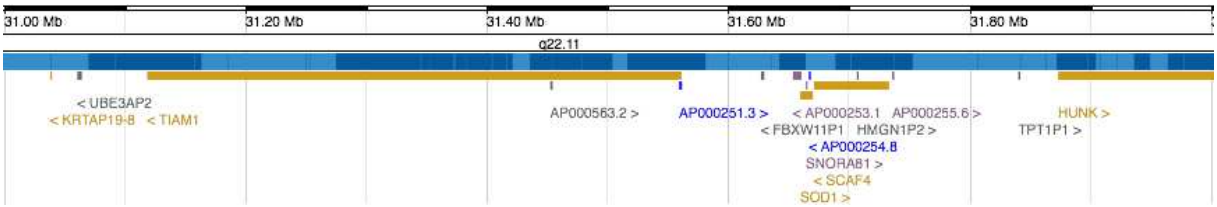



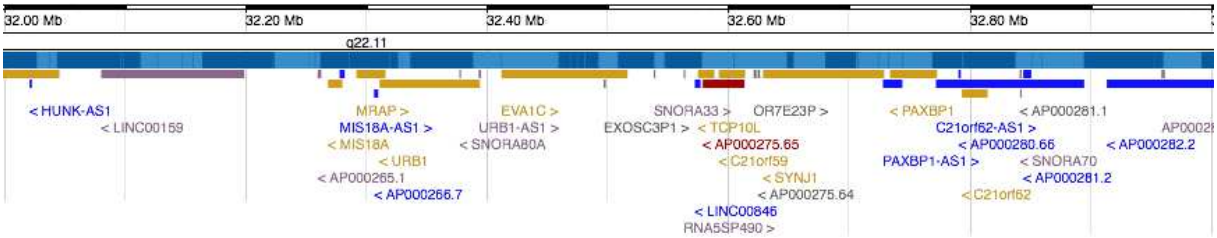
**(B) :**

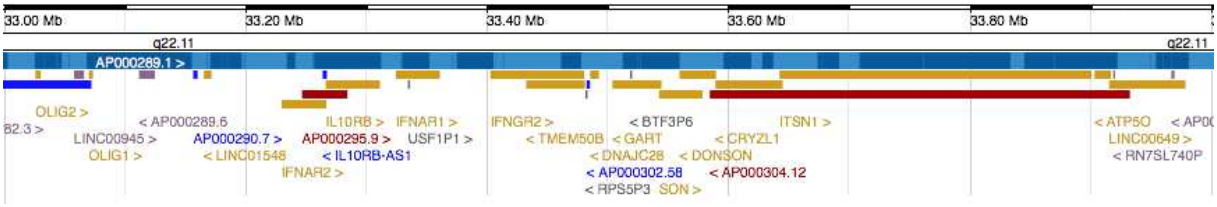

13.00 Mb
13.20 Mb
13.40 Mb
13.60 Mb
13.80 Mb
q11.2
AP001464.1 >
< AJ239321.3
AJ239318.3 >
AL078475.2 >
AP001465.1 >
AL050303.4 >
AP001466.1 >
< AP001464.4
< ZNF355P
ANKRD30BP2 >
RNU6-614P >
AJ239321.3 >
AJ239318.1 >
< GTF2IP2
SNX19P1 >
POTED >
< AL050303.10
AL050303.7 >
FGF7P2 >
< MIR3156-3
VN1R8P >
< OR4K11P
RNU6-286P >
AL050303.12 >
ZNF114P1 >
< RHOT1P2
< ANKRD30BP1
< OR4K12P
< MIR3118-1
MIR8069-2 >
CNN2P7 >
< ANKRD20A11P
AP001465.5 >
CXADRP1 >
FAM207CP >
< SNX18P13
AL050303.11 >
TERF1P1 >
< CYP4F29P
< GRAMD4P1
< GXYLT1P2
FEM1AP1 >
14.00 Mb
14.20 Mb
14.40 Mb
14.60 Mb
14.80 Mb
q11.2
AF130249.1 >
AF127936.2 >
ANKRD20A18P >
ABCC13 >
< HSPA13
< SAMSN1
SAMSN1-AS1 >
< AF165138.7
POLR2CP1 >
AF127577.8 >
PPP6R2P1 >
< LIPI
ERLEC1P1 >
RBM11 >
< AF127936.7
RNA5SP488 >
< AF127936.5
< pRNA
< AF127936.3
< RBMX2P1
< FRG2MP
GAPDHP16 >
AP001347.6 >
< AF127936.9
15.00 Mb
15.20 Mb
15.40 Mb
15.60 Mb
15.80 Mb
q21.1
AF222684.1 >
AF222685.1 >
AF246928.2 >
AJ009632.2 >
AJ006997.1 >
AL034449.1 >
AJ010597.1 >
AJ010598.1 >
AF127577.13 >
< AJ006998.2
< AJ009632.3
RNU6-1326P >
USP25 >
MIR99AHG >
AF127577.12 >
AF246928.1 >
< CYCSP42
< RBPMSLP
< RAD23BLP
16.00 Mb
16.20 Mb
16.40 Mb
16.60 Mb
16.80 Mb
q21.1
AP000962.2 >
AP000473.2 >
AF212831.2 >
< RNU6-426P
< RPS26P5
< VDAC2P1
< AP001172.2
< SNORD74
< AP001172.3
MIR99A >
AP000473.5 >
< AP000473.6
< AF212831.2
< AP000962.2
RNU1-98P >
AP000962.1 >
AP000473.8 >
MIR125B2 >
MIRLET7C >
17.00 Mb
17.20 Mb
17.40 Mb
17.60 Mb
17.80 Mb
q21.1
AP000952.2 >
AP000967.2 >
< AL109761.3
< NEK4P1
AP000457.2 >
LINC01549 >
CXADR >
< BTG3
< AP000432.2
< C21orf91-OT1
< RPL37P3
< RPL39P40
AP000432.1 >
AP000432.3 >
AL109761.5 >
CHODL >
RNU6-113P >
< BTF3L4P1
< CHODL-AS1
< Y_RNA
Y_RNA >
< C21orf91
RN7SL163P >
18.00 Mb
18.20 Mb
18.40 Mb
18.60 Mb
18.80 Mb
q21.1
< AL078474.2
AL109763.2 >
< AL157359.1
< AP000998.2
< TMPRSS15
< AL109763.1
AF240627.2 >
PPIAP22 >
< AL1573
< MIR548XHG
< MIR548X
< AL157359.4
RP4-645P19.1 >
19.00 Mb
19.20 Mb
19.40 Mb
19.60 Mb
19.80 Mb
q21.1
AP000855.3 >
AP000403.1 >
AP000568.2 >
AP000946.3 >
< AP000431.1
AP000431.2 >
SLC6A6P1 >
RNU1-139P >
RPL37P4 >
AP000568.2 >
< AP000946.2
AP000855.4 >
AP000403.3 >
< C1QBPP1
20.00 Mb
20.20 Mb
20.40 Mb
20.60 Mb
20.80 Mb
q21.1
AP001256.2 >
AP001254.2 >
AP000957.2 >
< AP001171.1
< KRT18P2
AP001506.1 >
< LINC00320
< PPIAP1
RN7SKP147 >
FDPSP6 >
< RNU6-772P
< RPS3AP1

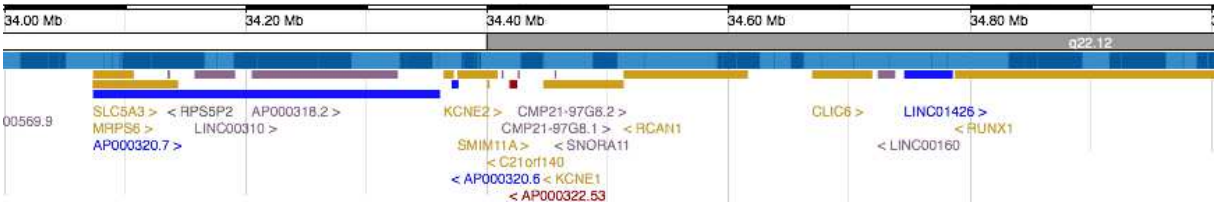

21.00 Mb
21.20 Mb
21.40 Mb
21.60 Mb
21.80 Mb
q21.1
AP001252.2 >
NCAM2 >
< AP001136.2
AF241725.4 >
< AF241725.6
LINC01425 >
< LINC00317
22.00 Mb
22.20 Mb
22.40 Mb
22.60 Mb
22.80 Mb
q21.1
AP000959.3 >
AP000966.2 >
AP000949.2 >
< AP000472.2
LINC00308 >
RNU4-45P >
< AP000705.6
< AP000705.8
AP000705.7 >
< MAPK6PS2
< AP000959.2
AP000949.1 >
23.00 Mb
23.20 Mb
23.40 Mb
23.60 Mb
23.80 Mb
q21.2
AP001255.1 >
AP001253.1 >
AP001255.2 >
MSANTD2P1 >
MIR6130 >
< ZNF299P
< RNU2-55P
< Y_RNA
EEF1A1P1 >
AP000459.7 >
< D21S2088E
< TUBAP
< AP000474.1
24.00 Mb
24.20 Mb
24.40 Mb
24.60 Mb
24.80 Mb
q21.2
AP000476.2 >
AP000964.2 >
AP000477.3 >
< AP000470.2
< AP000469.2
AP000476.1 >
AP000235.2 >
< AP000402.3
25.00 Mb
25.20 Mb
25.40 Mb
25.60 Mb
25.80 Mb
q21.2
q21.3
AP001341.1 >
AP000223.1 >
AP000228.1 >
< AP001342.1
AP000235.3 >
AP000233.2 >
RN7SKP236 >
AP000233.3 >
< AP000233.4
RNA5SP489 >
AP001340.3 >
< LINC00158
RPL13AP7 >
< AP000221.1
JAM2 >
< AP000223.42
< MRPL39
MIR155HG >
FDX1P2 >
< LLPHP2
RNGTTP1 >
< ATP5J
GABPA >
< APP
AP001442.2 >
26.00 Mb
26.20 Mb
26.40 Mb
26.60 Mb
26.80 Mb
q21.3
AP000230.2 >
AP001596.1 >
AP001597.1 >
AP001598.1 >
AP001599.1 >
RNU6-926P >
AP000230.1 >
AP001439.2 >
< AP001595.1
AP001596.6 >
CYYR1-AS1 >
< KB-1466C5.1
< CYYR1
< ADAMTS1
< ADAMTS5
AP001601.2 >
27.00 Mb
27.20 Mb
27.40 Mb
27.60 Mb
27.80 Mb
q21.3
AP001603.1 >
AP001604.1 >
AP001605.1 >
AP001607.1 >
AP001608.1 >
AJ006996.1 >
< GPX1P2
< AP001604.3
< EIF4A1P1
< RPL10P1
AP001605.4 >
NCSTNP1 >
AP001607.1 >
LINC00113 >
28.00 Mb
28.20 Mb
28.40 Mb
28.60 Mb
28.80 Mb
q21.3
AL035610.3 >
< AL035534.1
AF260011.2 >
LINC00314 >
< AL035610.2
AL035610.1 >
< AF131217.1
LINC00161 >
U6 >
< THUMPD1P1
< N6AMT1
< LTN1
< HSPD1P7
29.00 Mb
29.20 Mb
29.40 Mb
29.60 Mb
29.80 Mb
q21.3
AF129075.3 >
AP000240.1 >
AP000237.3 >
< CCT8
< RWDD2B
MAP3K7CL >
< RPL23P2
< RP1-100J12.1
USP16 >
< AF129075.5
< U3
GAPDHP14 >
< AF124730.4
< RPL12P9
BACH1 >
< Y_RNA
LINC00189 >
< BACH1-AS1
AP000240.9 >
BACH1-IT1 >
BACH1-IT2 >
BACH1-IT3 >
< GRIK1
RP11-313P22.1 >
GRIK1-AS1 >


30.00 Mb
30.20 Mb
30.40 Mb
30.60 Mb
30.80 Mb
q22.11
AF096876.1 >
AP000884.1 >
AP000885.1 >
AP000567.2 >
AP000243.1 >
AP000244.1 >
< LINC00307
< KRTAP26-1
KRTAP13-1 >
< KRTAP19-2
KRTAP20-3 >
< KRTAP21-3
< KRTAP8-2P
< KRTAP11-1
AF096876.1 >
< RPL8P2
< KRTAP23-1
< KRTAP13-3
< KRTAP19-6
KRTAP20-2 >
< KRTAP8-1
< CLDN17
< KRTAP24-1
< KRTAP13-6P
< KRTAP19-1
< KRTAP22-2
< KRTAP21-4P
< KRTAP7-1
< CLDN8
< KRTAP25-1
< MIR4327
KRTAP15-1 >
< AP000567.27
KRTAP20-4 >
< AP000244.11
< KRTAP27-1
KRTAP13-4 >
< KRTAP19-9P
< KRTAP6-2
< KRTAP21-2
< KRTAP13-2
< KRTAP19-4
KRTAP20-1 >
< KRTAP8-3P
< KRTAP13-5P
< KRTAP6-1
< KRTAP21-1
< KRTAP19-5
KRTAP22-1 >
< KRTAP19-11P
< KRTAP19-7
< KRTAP19-3
KRTAP6-3 >
< KRTAP19-10P

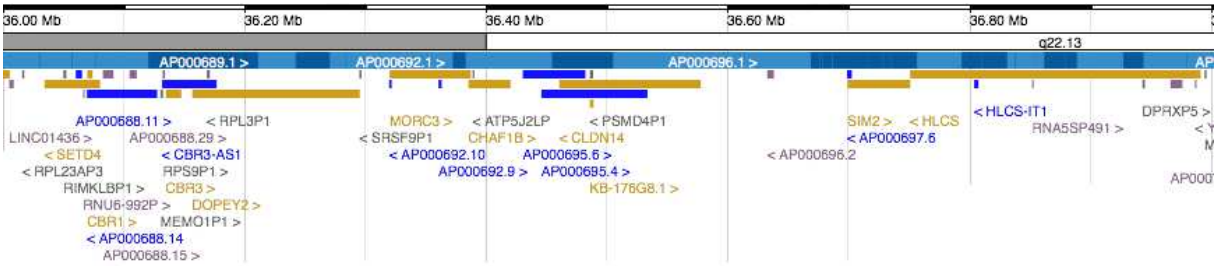

31.00 Mb
31.20 Mb
31.40 Mb
31.60 Mb
31.80 Mb
q22.11
< UBE3AP2
< KRTAP19-8
< TIAM1
AP000563.2 >
AP000251.3 >
< AP000253.1
AP000255.6 >
HUNK >
< FBXW11P1
HMGN1P2 >
TPT1P1 >
< AP000254.8
SNORA81 >
< SCAF4
SOD1 >

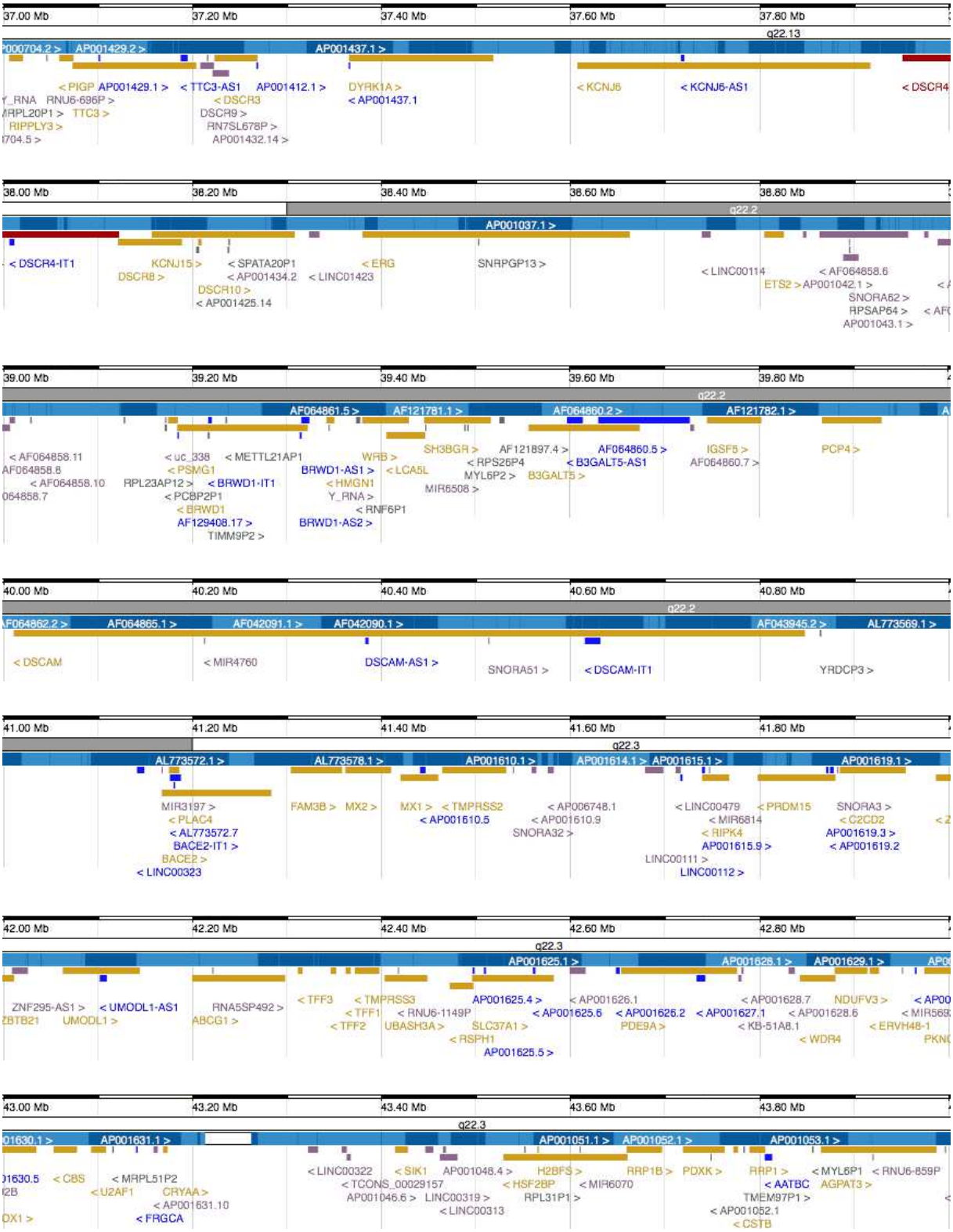

32.00 Mb
32.20 Mb
32.40 Mb
32.60 Mb
32.80 Mb
q22.11
< HUNK-AS1
< LINC00159
MRAP >
MIS18A-AS1 >
< MIS18A
< URB1
< AP000265.1
< AP000266.7
EVA1C >
URB1-AS1 >
< SNORA80A
SNORA33 >
OR7E23P >
EXOSC3P1 >
< TCP10L
< AP000275.65
< C21orf59
< SYNJ1
< AP000275.64
< LINC00846
RNA5SP490 >
< PAXBP1
< AP000281.1
C21orf62-AS1 >
< AP000280.66
< AP000282.2
PAXBP1-AS1 >
< SNORA70
< AP000281.2
< C21orf62

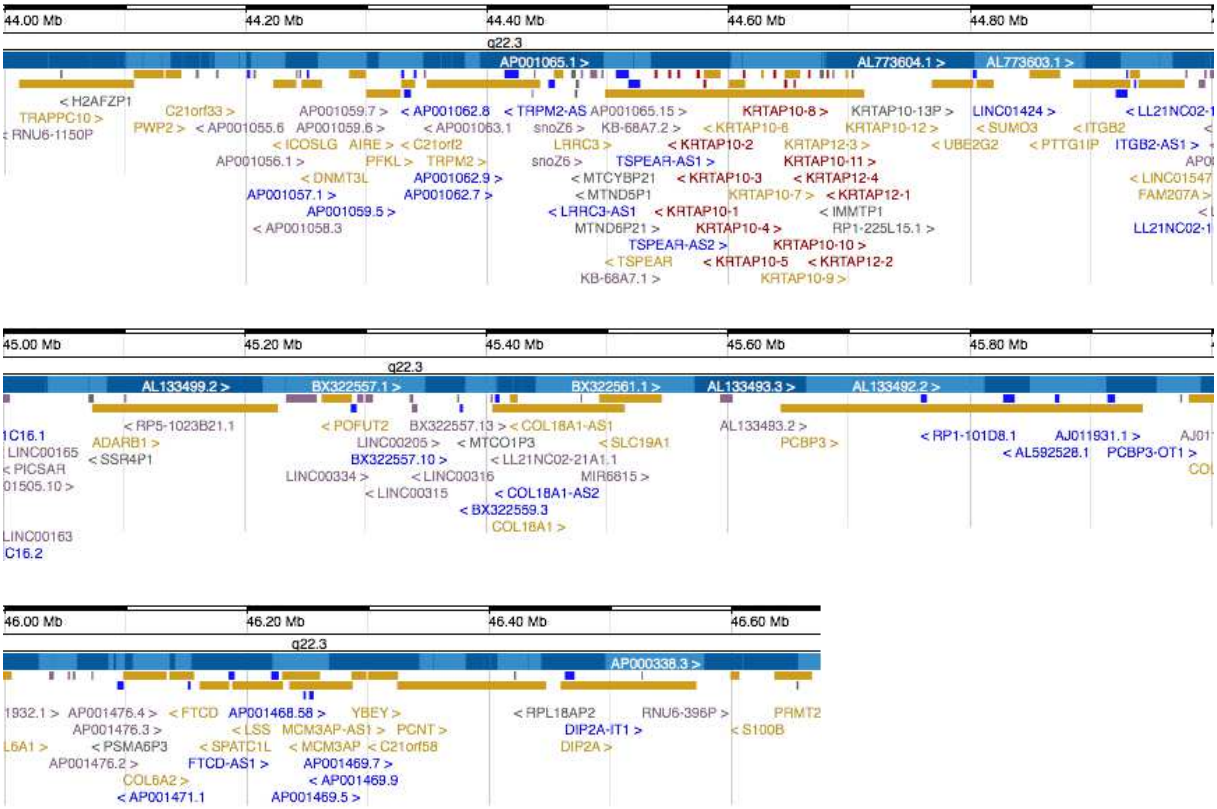

33.00 Mb
33.20 Mb
33.40 Mb
33.60 Mb
33.80 Mb
q22.11
q22.11
AP000289.1 >
OLIG2 >
< AP000289.6
LINC00945 >
AP000290.7 >
OLIG1 >
< LINC01548
IL10RB >
IFNAR1 >
AP000295.9 >
USF1P1 >
< IL10RB-AS1
IFNAR2 >
IFNGR2 >
< TMEM50B
< BTF3P6
< GART
< CRYZL1
< DNAJC28
< DONSON
< AP000302.58
< AP000304.12
< RPS5P3
SON >
ITSN1 >
< ATP5O
LINC00649 >
< RN7SL740P


34.00 Mb
34.20 Mb
34.40 Mb
34.60 Mb
34.80 Mb
q22.12
SLC5A3 >
< RPS5P2
AP000318.2 >
MRPS6 >
LINC00310 >
AP000320.7 >
KCNE2 >
CMP21-97G8.2 >
CMP21-97G8.1 >
< RCAN1
SMIM11A >
< SNORA11
< C21orf140
< AP000320.6
< KCNE1
< AP000322.53
CLIC6 >
LINC01426 >
< RUNX1
< LINC00160

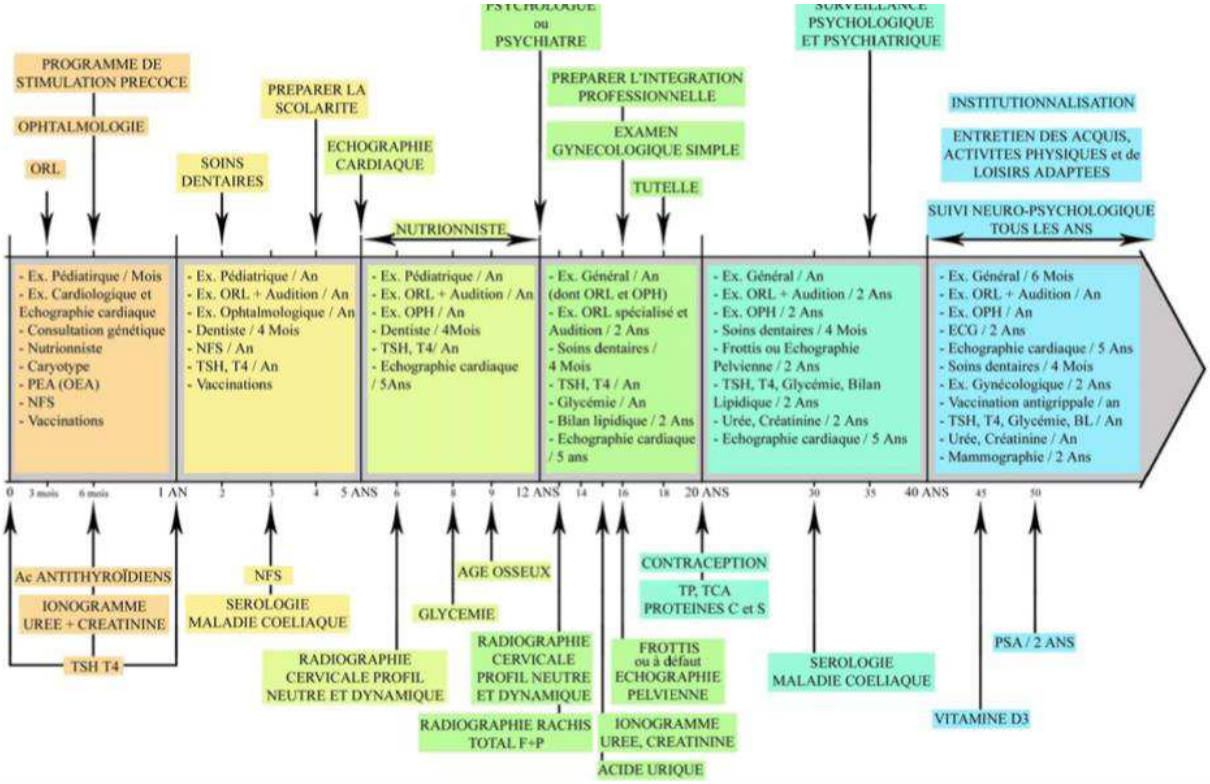
35.00 Mb
35.20 Mb
35.40 Mb
35.60 Mb
35.80 Mb
q22.12
AF015262.2 >
AF015720.2 >
AP000687.2 >
AF015262.2 >
< RPL34P3
< EZH2P1
< RPS20P1
< AF015720.3
MIR802 >
PPP1R2P2 >
< AP000687.1


36.00 Mb
36.20 Mb
36.40 Mb
36.60 Mb
36.80 Mb
q22.13
AP000689.1 >
AP000692.1 >
AP000696.1 >
AP000688.11 >
< RPL3P1
LINC01436 >
AP000688.29 >
< SETD4
< CBR3-AS1
< RPL23AP3
RPS9P1 >
RIMKLBP1 >
CBR3 >
RNU6-992P >
DOPEY2 >
CBR1 >
MEMO1P1 >
< AP000688.14
AP000688.15 >
MORC3 >
< ATP5J2LP
< PSMD4P1
< SRSF9P1
CHAF1B >
< CLDN14
< AP000692.10
AP000695.6 >
AP000692.9 >
AP000695.4 >
KB-176G8.1 >
SIM2 >
< HLCS
< AP000697.6
< AP000696.2
< HLCS-IT1
RNA5SP491 >
DPRXP5 >


37.00 Mb
37.20 Mb
37.40 Mb
37.60 Mb
37.80 Mb
q22.13
AP001429.2 >
AP001437.1 >
< PIGP AP001429.1 >
< TTC3-AS1
AP001412.1 >
DYRK1A >
< AP001437.1
< KCNJ6
< KCNJ6-AS1
< DSCR4
< DSCR3
DSCR9 >
RN7SL678P >
AP001432.14 >
38.00 Mb
38.20 Mb
38.40 Mb
38.60 Mb
38.80 Mb
q22.2
AP001037.1 >
< DSCR4-IT1
KCNJ15 >
DSCR8 >
< SPATA20P1
< AP001434.2
DSCR10 >
< AP001425.14
< ERG
< LINC01423
SNRPGP13 >
< LINC00114
< AF064858.6
ETS2 > AP001042.1 >
SNORA62 >
RPSAP64 >
AP001043.1 >
39.00 Mb
39.20 Mb
39.40 Mb
39.60 Mb
39.80 Mb
q22.2
AF064861.5 >
AF121781.1 >
AF064860.2 >
AF121782.1 >
< AF064858.11
< METTL21AP1
WRB >
SH3BGR >
AF121897.4 >
AF064860.5 >
IGSF5 >
PCP4 >
< PSMG1
BRWD1-AS1 >
< LCA5L
< RPS26P4
< B3GALT5-AS1
AF064860.7 >
< AF064858.10
RPL23AP12 >
< BRWD1-IT1
< HMGN1
MYL6P2 >
B3GALT5 >
MIR6508 >
< PCBP2P1
Y_RNA >
< BRWD1
< RNF6P1
AF129408.17 >
BRWD1-AS2 >
TIMM9P2 >
40.00 Mb
40.20 Mb
40.40 Mb
40.60 Mb
40.80 Mb
q22.2
AF064865.1 >
AF042091.1 >
AF042090.1 >
AF043945.2 >
AL773569.1 >
< DSCAM
< MIR4760
DSCAM-AS1 >
SNORA51 >
< DSCAM-IT1
YRDCP3 >
41.00 Mb
41.20 Mb
41.40 Mb
41.60 Mb
41.80 Mb
q22.3
AL773572.1 >
AL773578.1 >
AP001610.1 >
AP001614.1 >
AP001615.1 >
AP001619.1 >
MIR3197 >
< PLAC4
< AL773572.7
BACE2-IT1 >
BACE2 >
< LINC00323
FAM3B >
MX2 >
MX1 >
< TMPRSS2
< AP001610.5
< AP006748.1
< AP001610.9
SNORA32 >
< LINC00479
< PRDM15
< MIR6814
< RIPK4
AP001615.9 >
LINC00111 >
LINC00112 >
SNORA3 >
< C2CD2
AP001619.3 >
< AP001619.2
42.00 Mb
42.20 Mb
42.40 Mb
42.60 Mb
42.80 Mb
q22.3
AP001625.1 >
AP001628.1 >
AP001629.1 >
ZNF295-AS1 >
< UMODL1-AS1
UMODL1 >
RNA5SP492 >
ABCG1 >
< TFF3
< TMPRSS3
< TFF1
< TFF2
< RNU6-1149P
UBASH3A >
AP001625.4 >
SLC37A1 >
< RSPH1
AP001625.5 >
< AP001626.1
< AP001625.6
< AP001626.2
PDE9A >
< AP001628.7
< AP001627.1
< KB-51A8.1
NDUFV3 >
< AP001628.6
< WDR4
< ERVH48-1
43.00 Mb
43.20 Mb
43.40 Mb
43.60 Mb
43.80 Mb
q22.3
AP001631.1 >
AP001051.1 >
AP001052.1 >
AP001053.1 >
< CBS
< MRPL51P2
< U2AF1
CRYAA >
< AP001631.10
< FRGCA
< LINC00322
< SIK1
AP001048.4 >
H2BFS >
RRP1B >
PDXK >
RRP1 >
< MYL6P1
< RNU6-859P
< TCONS_00029157
< HSF2BP
< MIR6070
AP001046.6 >
LINC00319 >
RPL31P1 >
< LINC00313
< AATBC
AGPAT3 >
TMEM97P1 >
< AP001052.1
< CSTB


44.00 Mb
44.20 Mb
44.40 Mb
44.60 Mb
44.80 Mb
q22.3
AP001065.1 >
AL773604.1 >
AL773603.1 >
< H2AFZP1
TRAPPC10 >
< RNU6-1150P
C21orf33 >
PWP2 >
< AP001055.6
AP001059.7 >
AP001059.6 >
< AP001062.8
< AP001063.1
< TRPM2-AS
AP001065.15 >
snoZ6 >
KB-68A7.2 >
KRTAP10-8 >
< KRTAP10-6
KRTAP10-13P >
KRTAP10-12 >
LINC01424 >
< SUMO3
< ITGB2
< LL21NC02-1
< ICOSLG
AIRE >
< C21orf2
LRRC3 >
< KRTAP10-2
KRTAP12-3 >
< UBE2G2
< PTTG1IP
ITGB2-AS1 >
AP001056.1 >
PFKL >
TRPM2 >
TSPEAR-AS1 >
KRTAP10-11 >
< DNMT3L
AP001062.9 >
< MTCYBP21
< KRTAP10-3
< KRTAP12-4
< LINC01547
AP001057.1 >
AP001062.7 >
< MTND5P1
KRTAP10-7 >
< KRTAP12-1
FAM207A >
AP001059.5 >
< LRRC3-AS1
< KRTAP10-1
< IMMTP1
< AP001058.3
MTND6P21 >
KRTAP10-4 >
RP1-225L15.1 >
LL21NC02-1
TSPEAR-AS2 >
KRTAP10-10 >
< TSPEAR
< KRTAP10-5
< KRTAP12-2
KB-68A7.1 >
KRTAP10-9 >
45.00 Mb
45.20 Mb
45.40 Mb
45.60 Mb
45.80 Mb
q22.3
AL133499.2 >
BX322557.1 >
BX322561.1 >
AL133493.3 >
AL133492.2 >
< RP5-1023B21.1
ADARB1 >
< SSR4P1
LINC00165
< PICSAR
< POFUT2
BX322557.13 >
< COL18A1-AS1
LINC00205 >
< MTCO1P3
< SLC19A1
BX322557.10 >
< LL21NC02-21A1.1
LINC00334 >
< LINC00316
MIR6815 >
< LINC00315
< COL18A1-AS2
< BX322559.3
COL18A1 >
AL133493.2 >
PCBP3 >
< RP1-101D8.1
AJ011931.1 >
< AL592528.1
PCBP3-OT1 >
LINC00163
C16.2
46.00 Mb
46.20 Mb
46.40 Mb
46.60 Mb
q22.3
AP000338.3 >
AP001476.4 >
< FTCD
AP001468.58 >
YBEY >
< RPL18AP2
RNU6-396P >
PRMT2
AP001476.3 >
< LSS
MCM3AP-AS1 >
PCNT >
DIP2A-IT1 >
< S100B
< PSMA6P3
< SPATC1L
< MCM3AP
< C21orf58
DIP2A >
AP001476.2 >
FTCD-AS1 >
AP001469.7 >
COL6A2 >
< AP001469.9
< AP001471.1
AP001469.5 >

Annexe 2 : Chronologie des démarches, soins et examens médicaux [Alamercy, 2007].



**N° d'identification :**

**TITRE**

***Trisomie 21 : Perspectives actuelles de recherche de traitements***

**Thèse soutenue le 04 juillet 2017**

**Par : Emilia Aboudafir**

**RESUME :**

**La trisomie 21 est définie par la présence d'un chromosome surnuméraire sur la 21ème paire, en totalité ou en partie, occasionnant des manifestations cliniques variables. Cette aneuploïdie peut résulter d'une translocation ou plus fréquemment d'une non-disjonction, le plus souvent d'origine méiotique maternelle, associée au facteur de risque de l'âge maternel, mais parfois aussi d'origine méiotique paternelle ou postzygotique mitotique. La surexpression des gènes tripliqués et leur interaction entre eux et avec d'autres gènes ont des répercussions multiples sur le phénotype. Certains gènes tripliqués dont *DYRK1A*, *APP* et *RCAN1* ont un rôle prépondérant dans la maladie d'Alzheimer précoce. L'inactivation de certains de ces gènes représente un challenge thérapeutique. L'inhibition de produits géniques par des petites molécules telles que l'épigallocatéchine-3-gallate qui inhibe la kinase DYRK1A est également porteuse d'espoir. Diverses études cliniques ont permis d'estimer l'intérêt potentiel de différents médicaments et molécules innovantes pour les personnes porteuses de ce syndrome. À la condition qu'ils soient très spécifiques aux cibles pharmacologiques dont la perturbation est à corriger, et de ne pas augmenter la probabilité de survenue d'effets secondaires, ces traitements potentiels pourraient à long terme venir compléter les initiatives d'inclusion sociale et les méthodes de stimulation cognitive visant à faciliter la vie des personnes atteintes de trisomie 21.**

**MOTS CLES : Syndrome de Down, physiopathologie, neurobiologie, génomique, essais thérapeutiques**

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|---|---|---|
| **Bertrand RIHN** | **CITHEFOR** | **Expérimentale** ☐<br>**Bibliographique** ☑<br>**Thème** ☐ |

| | | |
|---|---|---|
| **Thèmes** | **1 – Sciences fondamentales**<br>**3 – Médicament**<br>**5 - Biologie** | **2 – Hygiène/Environnement**<br>**4 – Alimentation – Nutrition**<br>**6 – Pratique professionnelle** |

**FACULTE DE PHARMACIE** **UNIVERSITE DE LORRAINE**

# DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 04/07/2017

| | |
|---|---|
| **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**<br><br>présenté par : Emilia ABOUDAFIR<br><br>Sujet : Trisomie 21 : Perspectives actuelles de recherche de traitements<br><br>Jury :<br><br>Président et Directeur : Pr. Bertrand RIHN<br>Juges : Pr. Philippe JONVEAUX<br>Pr. Luc FERRARI<br>Dr. Joël COULON | Vu, 6/6/17<br>Nancy, le<br>Professeur B. RIHN<br>Université de Lorraine<br>Le Président du Jury et Directeur de Thèse |
| Vu et approuvé,<br>Nancy, le 16.06.2017<br>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,<br>UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE<br>*Francine PAULUS* | Vu,<br>Nancy, le 3.07.2017<br>Le Président de l'Université de Lorraine,<br>Université de Lorraine<br>*Pierre MUTZENHARDT*<br><br>N° d'enregistrement : 9904 |