

Trisomie 21 : la recherche médicale, premier moteur d'inclusion et d'innovation

En ce 21 mars 2025, des initiatives fleurissent partout dans le monde pour célébrer l'inclusion, l'accueil des différences, la défense continue des droits individuels et la promotion du bien-être des personnes porteuses de trisomie 21. En tant que chercheurs internationaux, experts dans cette maladie génétique, nous sommes préoccupés par le fait que les avancées scientifiques favorisant la santé des personnes porteuses de trisomie 21 restent largement méconnues et sous-financées par les pouvoirs publics. Pourtant, ces découvertes sont la promesse d'un avenir meilleur pour une population qui demeure marginalisée, et dont les membres sont des citoyens incroyablement précieux pour notre société.

On sait que, depuis la découverte de la cause génétique du syndrome de Down, renommé alors trisomie du chromosome 21 (trisomie 21), en 1959 par Jérôme Lejeune, Marthe Gautier et Raymond Turpin, l'inclusion des personnes porteuses de trisomie 21 dans la société s'est considérablement améliorée. On sait moins que ces progrès sont étroitement liés à une augmentation remarquable de leur espérance de vie, qui est passée de 9 ans dans les années 1930, à 20 ans dans les années 1970, et approche aujourd'hui les 60 ans dans certains pays. Cette amélioration est en grande partie due à une meilleure prise en charge des pathologies fréquemment associées à la trisomie 21 – notamment les maladies cardiaques, respiratoires et endocriniennes – grâce aux progrès positifs de la recherche médicale et des soins cliniques.

La recherche médicale est donc un catalyseur d'inclusion pour les personnes porteuses de trisomie 21. La correction de la déficience intellectuelle associée à la trisomie 21 par des traitements médicamenteux et/ou d'autres interventions peut-elle être raisonnablement envisageable aujourd'hui ? De plus en plus d'indices laissent supposer que c'est une possibilité qui pourrait s'ouvrir dans le futur. En effet, la triplication du chromosome 21 entraîne des changements de la régulation de l'expression des gènes, au-delà même des gènes situés sur le chromosome 21 lui-même. Le lien entre l'excès de certaines protéines et les différences cliniques, développementales et cognitives liées à la trisomie 21 est désormais bien établi. Les thérapies ciblées qui neutralisent les effets de la surexpression des gènes ont le potentiel d'atténuer les effets nocifs du surdosage génétique. C'est l'objectif de plusieurs projets de recherche en cours. Jamais auparavant la recherche scientifique n'avait progressé à un rythme aussi rapide, avec une multitude d'essais cliniques en cours, offrant un espoir sans précédent via de nouvelles approches. Citons par exemple les multiples essais cliniques de phase II testant la sécurité et l'efficacité de thérapies immunomodulatrices visant à corriger le dérèglement immunitaire et l'auto-inflammation chronique causés par la triplication des gènes des récepteurs aux interférons (*IFNR*) localisés sur le chromosome 21 (NCT04246372, NCT05662228). Parmi les autres exemples, citons le développement d'inhibiteurs ciblant les produits des gènes *CBS* et *DYRK1A*, qui sont également localisés sur le chromosome 21. Le projet CBS est actuellement en phase préclinique, tandis que le projet DYRK1A est en première phase d'essai clinique (NCT06206824). Par ailleurs, un autre essai teste l'efficacité clinique du bumétanide pour améliorer la mémoire et le fonctionnement psychologique chez les enfants et les adolescents (NCT06465823). La solution la plus efficace ne sera probablement pas un traitement unique. Sur le long terme, une combinaison d'approches thérapeutiques fonctionnant ensemble pourrait avoir le meilleur impact possible sur les capacités cognitives des personnes porteuses de trisomie 21. En cas de réussite, cela pourrait se traduire par un gain d'autonomie significatif pour ces personnes et transformer la façon dont la société perçoit la déficience intellectuelle.

Dans cette perspective, les obstacles actuels à la recherche, sur les plans socioculturel et financier, semblent clairement surmontables.

Culturellement, les problèmes médicaux associés à la trisomie 21 ont souvent été considérés comme un sujet trop complexe à étudier. Pendant des décennies, on a cru qu'il n'existait aucune approche efficace pour améliorer la déficience intellectuelle. De plus, en raison de préoccupations d'ordre éthique telles que le consentement éclairé, l'intolérance aux tests ou les difficultés d'évaluation des résultats, les personnes porteuses de trisomie 21 sont souvent exclues des études cliniques sur d'autres pathologies, alors qu'elles peuvent être plus fréquemment touchées. Par exemple, malgré leur risque nettement plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer, dû à la triplication du gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (*APP*) localisé sur le chromosome 21, les personnes porteuses de trisomie 21 sont souvent exclues des essais cliniques de nouveaux traitements ciblant la maladie d'Alzheimer. Cette exclusion est en grande partie due aux inquiétudes concernant leur risque élevé d'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), une maladie qui augmente le risque d'hémorragies cérébrales en réponse à certains traitements. Cependant, ces mêmes risques affectent également la population générale. Investir dans la recherche pour développer des stratégies de traitement plus sûres et spécifiquement adaptées aux personnes porteuses de trisomie 21 pourrait non seulement leur fournir des options de traitement essentielles, mais aussi conduire à des avancées qui améliorent la sécurité et l'efficacité de ces thérapies pour tous. L'étude ABATE (NCT05462106) teste actuellement un traitement potentiel contre la maladie d'Alzheimer ciblant la protéine APP chez les personnes porteuses de trisomie 21 et les résultats de la phase 1 sont prometteurs. L'étude HERO (NCT06673069) teste un oligonucléotide antisens (ASO) de l'*APP*. De plus, la prochaine étude ALADDIN évaluera la sécurité et l'efficacité d'une immunothérapie anti-amyloïde approuvée par la FDA, appelée donanemab, pour les personnes porteuses de trisomie 21. Les trois essais sont affiliés au consortium Alzheimer's Clinical Trials Consortium – Down syndrome (ACTC-DS), financé par le NIH, qui a recruté des participants dans 21 sites internationaux dans la cohorte de patients Trial Ready Cohort (TRC-DS) dans le but d'apporter les dernières thérapies pour la maladie d'Alzheimer à la communauté des personnes porteuses de trisomie 21.

Le désir d'accueillir pour ce qu'elle est la personne porteuse de trisomie 21 entre parfois en conflit avec l'ambition de trouver des traitements pour améliorer la déficience intellectuelle. Certains soutiennent que l'amélioration des fonctions cognitives peut entraîner la perte de leurs caractéristiques uniques, considérant cela comme une forme de discrimination. Bien que cet état d'esprit soit plus répandu dans certains pays, il ne leur est pas exclusif. Notre vision, cependant, est différente : nous pensons que l'innovation médicale peut révéler les capacités cachées mais bien réelles de chaque personne, lui permettant de s'épanouir sans altérer son identité fondamentale.

Sur le plan financier, des préjugés inconscients persistent, avec la croyance selon laquelle les personnes porteuses de trisomie 21 ne peuvent pas être intégrées de manière significative dans la société. En Europe, ces préjugés contribuent à un manque de volonté collective pour financer la recherche sur la trisomie 21, ce qui fait que les personnes porteuses de trisomie 21 constituent une population médicalement mal desservie, bien que cette maladie touche 1 naissance sur 700.

Le financement de la recherche sur cette anomalie génétique est marqué par d'importantes disparités géographiques. Aux États-Unis, le National Institutes of Health (NIH) s'est associé à diverses organisations, dont la GLOBAL Down Syndrome Foundation, la Fondation Jérôme Lejeune, l'Alzheimer's Association et la Trisomy 21 Research Society (T21RS), entre autres, pour former le Down Syndrome Consortium en 2011. Les efforts de plaidoyer emmenés par la GLOBAL Down Syndrome Foundation ont soutenu le lancement en 2018 du projet INCLUDE du NIH, qui a alloué plus de 400 millions de dollars à la recherche sur la trisomie 21. Ce projet INCLUDE soutient une myriade d'études

scientifiques fondamentales, de nombreuses nouvelles études de cohorte sur la trisomie 21, quinze nouveaux essais cliniques à ce jour et de nombreuses subventions pour la formation et le soutien au déploiement de la carrière de jeunes chercheurs. Dans l'Union Européenne, le manque de financements a ralenti les progrès et limité les avancées dans le domaine de la recherche sur la trisomie 21. Il faut néanmoins saluer le soutien de 12 millions d'euros sur 5 ans au projet ICOD (*Improving COgnition in Down syndrome*, NCT05748405) et au consortium GO-DS21 (*Gene Overdosage and comorbidities during the early lifetime in Down Syndrome*) grâce aux efforts du programme Horizon 2020. Néanmoins, le financement européen de la recherche sur la trisomie 21 provient principalement de la générosité de donateurs privés, notamment via la Fondation Jérôme Lejeune, un financeur et incubateur majeur de la recherche sur la trisomie 21 en Europe. En Asie et dans les pays du Sud, le financement de ces recherches est pratiquement inexistant.

Comment remédier à cette situation ? Tout d'abord, il est crucial de sensibiliser les gens aux bénéfices que la recherche associant les personnes porteuses de trisomie 21 peut apporter, non seulement aux personnes porteuses de trisomie 21, mais à la société dans son ensemble. Pour les chercheurs et les professionnels de santé, la trisomie 21 offre une occasion unique de mieux comprendre d'autres maladies, comme les cardiopathies congénitales, les apnées du sommeil, les maladies auto-immunes, les problèmes respiratoires et la maladie d'Alzheimer, plus répandues dans cette population, et de développer de nouvelles thérapies qui pourraient bénéficier à tous. Plus généralement, la recherche avec les personnes porteuses de trisomie 21 est intrinsèquement interdisciplinaire, couvrant la génétique, les neurosciences, la cardiologie, l'immunologie, l'endocrinologie et les sciences du comportement, et constitue un puissant catalyseur d'innovation.

Nous le constatons tous les jours : ce domaine de recherche médicale suscite une grande curiosité scientifique, une véritable passion et un fort désir d'améliorer la vie des personnes concernées. Il ne fait aucun doute qu'au-delà des résultats potentiels enthousiasmants, la recherche associant les personnes porteuses de trisomie 21 est un pas vers une société plus inclusive. Elle offre aux personnes porteuses de trisomie 21 la possibilité de se sentir pleinement impliquées dans un projet significatif en tant que volontaires ; elle les encourage à exprimer leurs besoins et leurs défis, qui ne correspondent pas toujours à ceux des autres ; et elle favorise la collaboration entre les personnes porteuses de trisomie 21, les familles, les proches, les organisations et les experts, avec des résultats qui vont bien au-delà du cadre médical.

Financer la recherche sur la trisomie 21 est une promesse d'avenir : un avenir où les personnes porteuses de trisomie 21 seront considérées non seulement comme des bénéficiaires, mais aussi comme des contributeurs essentiels au progrès scientifique et social. Pour y parvenir, nous appelons les décideurs politiques, les organismes de financement et la communauté scientifique à augmenter le financement dédié à cette recherche, à assurer l'inclusion des personnes porteuses de trisomie 21 dans les essais cliniques et à favoriser les collaborations interdisciplinaires. Il ne s'agit pas seulement d'un impératif scientifique, mais d'un impératif humain. Le moment est venu d'agir.

Les signataires de cette tribune :

Eugenio	Barone	Italie
Renata	Bartesaghi	Italie
Laura	Cancedda	Italie
Filippo	Caraci	Italie
María	Carmona-Iragui	Espagne
Cécile	Cieuta-Walti	Canada
Alberto	Costa	USA
Floriana	Costanzo	Italie
Alain	Dekker	Les Pays-Bas
Rafael	de la Torre	Espagne
Fabio	Di Domenico	Italie
Mara	Dierssen	Espagne
Joaquin	Espinosa	USA
Elizabeth	Fisher	RU
Juan	Fortea	Espagne
Pilar	Garcia	Espagne
Sujay	Ghosh	Inde
Ann-Charlotte	Granholm	USA
Sigan	Hartley	USA
Elizabeth	Head	USA
Pablo	Helguera	Argentine
Yann	Herault	France
Thessa	Hilgenkamp	USA
Jacqueline	London	France
Mariana	Maccioni	Argentine
Pierre-Yves	Maillard	France
Eimear	McGlinchey	Irlande
André	Megarbane	Liban
Laurent	Meijer	France
Clotilde	Mircher	France
Elliott	Mufson	USA
Lucio	Nitsch	Italie
Dean	Nizetic	RU
Eitan	Okun	Israël
Marzia	Perluigi	Italie
Jon	Pierce	USA
Marie-Claude	Potier	France
Michael S	Rafii	USA
Diego	Real de Asua	Espagne
Anne-Sophie	Rebillat	France

Damien	Sanlaville	France
Jonathan	Santoro	USA
Stephanie	Santoro	USA
Iris	Scala	Italie
Brian	Skotko	USA
Fiorenza	Stagni	Italie
Pierluigi	Strippoli	Italie
Csaba	Szabo	Suisse
Antonella	Tramutola	Italie
Rosa Anna	Vacca	Italie
Diletta	Valentini	Italie
Stefano	Vicari	Italie
Frances	Wiseman	RU
Bing	Ye	USA
Eugene	Yu	USA
Shahid	Zaman	RU
Ignacio	Sfaello	Argentine