

Journée Mondiale sur la Trisomie 21

Communiqué de l'Académie nationale de Médecine ¹

19 mars 2021

La journée du 21 mars a été choisie pour symboliser la trisomie 21 (21/03, 3 chromosomes 21) et sensibiliser le public à cette anomalie chromosomique congénitale, première cause de déficit intellectuel d'origine génétique. Cette journée, proposée en 2005 par l'Association Française de Recherche sur la Trisomie 21, a été reconnue comme Journée Mondiale de la Trisomie 21 (*World Down Syndrome Day*) par l'Organisation Mondiale de la Santé le 20 décembre 2007, puis par l'Assemblée Générale de l'ONU le 19 décembre 2011¹. Chaque année, des événements sont organisés dans le monde pour la défense des droits des personnes porteuses de trisomie 21, leur inclusion, leur santé et leur bien-être.

L'incidence de la trisomie 21 est proche de 1/2 000 naissances vivantes. Sa prévalence augmente en raison de l'allongement de l'espérance de vie des personnes porteuses de trisomie 21 : 70 000 environ actuellement en France. Elle est classée comme maladie rare (ORPHA:870). Outre la déficience intellectuelle d'intensité variable et les manifestations physiques constantes (dysmorphie faciale, hypotonie musculaire, hyperlaxité ligamentaire), les personnes porteuses de trisomie 21 ont un risque accru de malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire), digestives (atrésie duodénale), oculaires (glaucome, cataracte). Les troubles du langage sont associés aux déformations de la sphère buccale, qui gênent la prononciation et handicapent la communication verbale. Certaines comorbidités sont présentes dans la trisomie 21, comme la leucémie aiguë mégacaryoblastique reconnue comme maladie rare (ORPHA:99887), les troubles du spectre autistique, l'obésité, le diabète, l'hypothyroïdisme, le vieillissement précoce et la maladie d'Alzheimer. L'incidence des tumeurs solides est faible. Les pathologies associées à la trisomie 21 varient en fonction des individus et de l'âge. L'étude des comorbidités peut apporter des éclairages sur le rôle des gènes pléiotropiques dans la trisomie 21 et dans la population générale.

Les personnes porteuses de trisomie 21 se sont révélées à risque pour la Covid-19. Elles sont à vacciner en priorité².

Le *diagnostic* prénatal repose sur le dépistage combiné précoce (marqueurs biochimiques sanguins et échographie fœtale précoce) et sur l'analyse génétique (caryotype ou hybridation *in situ*) avec mise en évidence d'un chromosome 21 supplémentaire, en général complet, parfois présent dans certaines cellules seulement (trisomie en mosaïque). Dans de rares cas, le troisième chromosome est partiel (trisomie 21 partielle). En prénatal, l'échographie morphologique dépiste les malformations majeures (cardiopathies, atrésies duodénales ...) et des signes mineurs. Le *suivi médical* est adapté aux déficits intellectuels et aux comorbidités. Des échelles de déclin cognitif lié à la maladie d'Alzheimer ont récemment été ajustées aux personnes porteuses de trisomie 21³.

En 2000, le séquençage du chromosome 21 a révélé la présence de plus de 300 gènes, en trois copies dans la trisomie 21. L'expression de nombreux gènes n'est pas augmentée, par des effets de

¹ Communiqué de la Plateforme de Communication Rapide de l'Académie validé par les membres du Conseil d'administration le 19 mars 2021.

compensation qui restent à élucider⁴. Certains gènes, plus impliqués que d'autres dans l'apparition des différents symptômes, ont été ciblés dans des essais cliniques avec quelques succès⁵.

Les troubles induits par la trisomie 21 évoluent de la naissance à l'âge adulte. Ils nécessitent donc une évaluation clinique tout au long de la vie. Des essais thérapeutiques (nouveaux médicaments ou thérapies comportementales), spécifiques à chaque âge, sont nécessaires. Sans un modèle précis de stratification, tenant compte de l'âge, des comorbidités et du développement d'outils de mesure adaptés, le succès de ces essais reste compromis et la voie vers une médecine personnalisée et de précision reste trop étroite. Quatre fenêtres d'intervention sont possibles : en prénatal, pour agir sur le développement précoce du cerveau ; chez l'enfant (de la naissance à l'adolescence), pour compenser les troubles cognitifs ; chez le jeune adulte (20 à 40 ans), afin de détecter et traiter les syndromes dépressifs et autres comorbidités ; enfin après 40 ans, pour prévenir les troubles de la maladie d'Alzheimer.

L'Académie nationale de médecine souligne **l'importance de considérer les troubles induits par la trisomie 21 tout au long de la vie, et rappelle la nécessité de :**

- s'assurer de l'efficacité du dépistage prénatal de la trisomie 21 et des malformations à la naissance sur l'ensemble du territoire national,
- faciliter la diffusion des outils de mesure adaptés aux personnes porteuses de trisomie 21, notamment les échelles cognitives chez les personnes de plus de 35 ans,
- améliorer la prise en charge des personnes âgées à risque de développer une maladie d'Alzheimer,
- développer les biomarqueurs sanguins d'évolution de la maladie d'Alzheimer,
- faciliter l'intégration des porteurs de trisomie 21 dans la société, en particulier dans le monde du travail.

¹https://www.un.org/disabilities/documents/resolutions/a_res_66_149.pdf

²Illouz T *et al.*, Specific Susceptibility to COVID-19 in Adults with Down Syndrome. *Neuromolecular Med.* 2021 Mar 4;1–11. doi:10.1007/s12017-021-08651-5.

³Benejam B *et al.*, Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020 Jun 28;12(1):e12047. doi: 10.1002/dad2.12047.

⁴Aït Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, Rossier J, Personnaz L, Creau N, Bléhaut H, Robin S, Delabar JM, Potier MC. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007 Sep;81(3):475-91. doi: 10.1086/520000.

⁵de la Torre R *et al.*; TESDAD study group. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016 Jul;15(8):801-810. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30034-5.