

REFLEXIONS SUR LA DEBILITE  
DE L'INTELLIGENCE  
DES ENFANTS TRISOMIQUES 21

JEROME LEJEUNE  
*Académicien Pontifical*

Bien que de multiples particularités physiologiques aient été signalées [4, 37] chez les enfants trisomiques 21, aucune d'entre elles prise isolément ne peut expliquer leur déficience mentale.

A la différence d'une mutation génique bloquant une étape majeure, le surdosage d'une trisomie doit en effet modifier simultanément l'équilibre dynamique de très nombreuses réactions. Il paraît donc légitime de rechercher si ces constatations disparates peuvent s'ordonner logiquement autour d'un modèle simplifié.

I - INDICATIONS GÉNÉRALES

a) *Déviations du métabolisme cérébral*

Chez les trisomiques 21 la consommation d'oxygène par le cerveau est réduite mais la consommation d'hydrates de car-

---

Communication présentée à la Séance plénière du 17 avril 1975 de l'Académie Pontificale des Sciences.

bone est plus réduite encore [21, 22]. Comme les neurones tirent leur énergie du cycle dicarboxylique, ceci suggère que le pyruvate utilisé soit obtenu non seulement à partir des sucres, mais aussi, et plus que normalement, à partir de certains acides aminés. Ceci concorderait d'ailleurs avec l'élévation du taux sanguin de l'urée, de l'ammoniaque et de l'acide glutamique constatée chez les malades [41].

Cinq acides aminés aboutissent au pyruvate: le Glycocolle, l'Alanine, la Thréonine, la Sérine et la Cystéine et leur métabolisme peut être analysé.

#### b) *Sensibilité pharmacologique particulière*

Une autre indication est fournie par la sensibilité particulière des trisomiques 21 à diverses substances agissant sur le système nerveux autonome comme le montre la réaction de leur iris après instillation d'une solution très diluée. Bien que réagissant normalement aux stimulants sympathiques telle la Néosynéphrine [7], les trisomiques 21 ont une réaction pupillaire trop prononcée à l'Atropine [5, 6, 20, 35], à la Pilocarpine [7] et même à l'Ephédrine [6]. Ainsi qu'un modèle mécanique simple permet de s'en assurer, ces faits semblent correspondre à un déficit cholinergique [31].

En plus d'une réaction paradoxale à l'Ephédrine [27], une observation clinique attentive révèle d'ailleurs une sensibilité particulière des trisomiques 21 aux inhibiteurs de l'Acétylcholine estérase (Esérine et Prostigmine), aux anticholinergiques centraux (Scopolamine), aux antinicotiniques (Spartéine) et aux dérivés de la Phénothiazine [31].

## II - MÉTABOLISME DES MÉDIATEURS CHOLINERGIQUES

### a) *Description du modèle*

Le fonctionnement cérébral impliquant l'usage de médiateurs chimiques, il convient d'étudier simultanément le métabolisme

de ces médiateurs et celui des acides aminés cités plus haut (\*).

Le schéma 1, résume une partie des faits connus.

Le cycle de la Méthionine (cycle central) est entouré par celui de l'Acétyl-choline, décrivant sa synthèse à partir de la Sérine, puis sa dégradation jusqu'à ce même acide aminé (cycle périphérique). Ces deux cycles s'engrènent par l'intermédiaire des méthyl-transférases (cycle marqué - CH<sub>3</sub>) et des Hydroxy-méthyl-transférases (cycle marqué - CHOH).

Bien que leur individualisation soit moins classique, deux autres cycles s'imbriquent avec les précédents:

Celui qui part de l'Ethanolamine vers la Glycine, via le Glyoxylate, et celui de la Cystathionine qui relie l'Adénosyl-Homocystéine et la Sérine pour conduire via la Cystéine, à des composés d'extrême importance, tels le coenzyme A (assurant l'acétylation) et le Glutathion (coenzyme de très nombreuses réactions).

Bien que ceci ne puisse être directement étudié chez l'homme, il paraît plausible que pour obtenir, en des temps extrêmement courts, une synthèse appropriée des médiateurs chimiques,

(\*) Il est nécessaire de souligner que ce modèle simplifié ne prétend pas résumer toutes les étapes éventuellement perturbées dans la trisomie 21. On sait en effet qu'il existe des modifications du métabolisme du tryptophane [19, 24], et de la sérotonine [25] et que l'administration de 5 hydroxy-tryptophane peut être dangereuse chez ces enfants [11].

Par ailleurs il faut remarquer que les métabolismes des méthyl-transférases et des hydroxy-méthylases peuvent retentir sur d'autres substances que l'Acétylcholine. Les transméthylases par exemple intéressent entre autres des dérivés de la Phényl-éthylamine, de la Tyramine, de la Tryptamine et de l'Histidine, ainsi que des substances telles que la Carnitine, la Carnosine, la Créatine et la Nicotinamide. On peut aussi remarquer que la N-triméthyl-S-acétyl-cystéamine est un cholinergique actif [15] et que la dextro-β-méthylcholine, isomère actif sur les sites cholinergiques [15] possède la même configuration stérique que la L-thréonine naturelle [31]. De même l'analyse sur modèles moléculaires montre que certains dérivés de la proline, du type N-méthyl-prolinate de méthyle ou encore de l'hydroxyproline telle O-Acétyl-N-méthyl-pyrroline auraient des configurations stériques et des répartitions électroniques très comparables à celles des substances cholinergiques [31].

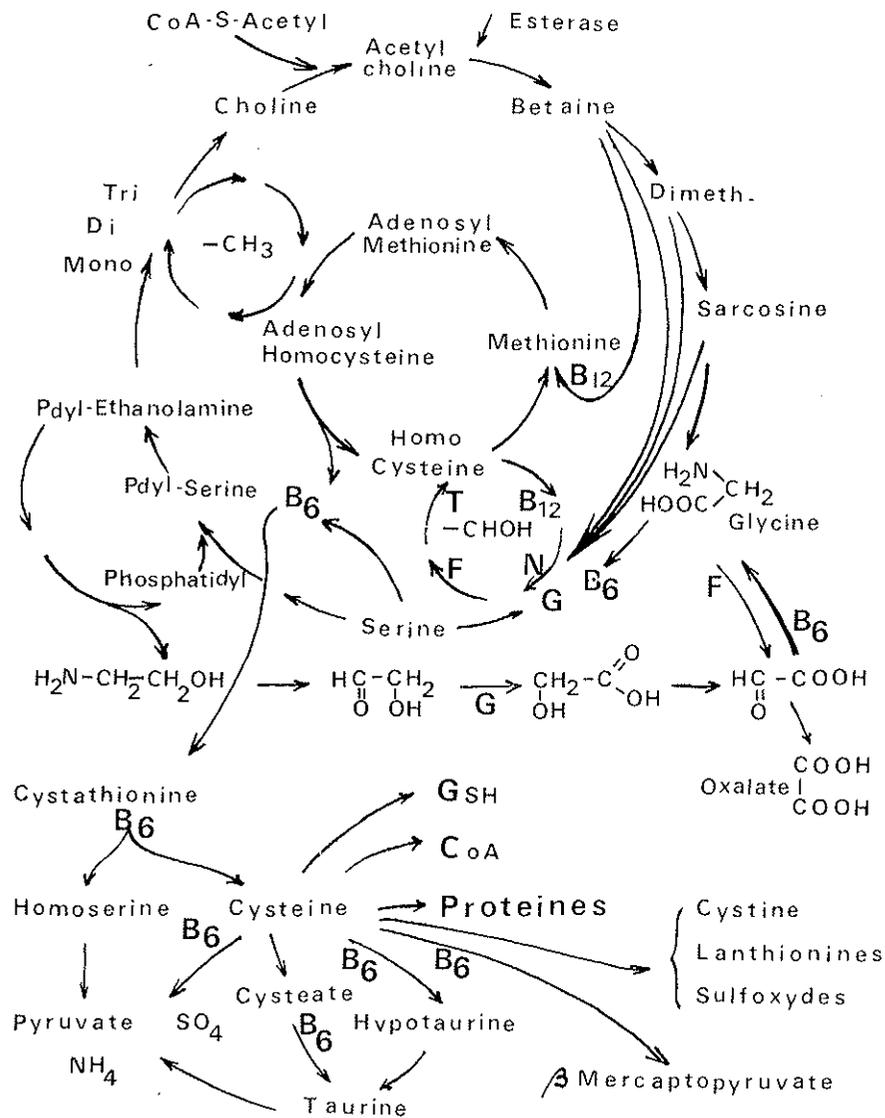


FIG. 1

une synchronisation très précise de tous ces mécanismes soit absolument indispensable.

A ce propos, on peut remarquer que la Cystathionine, presque absente du cerveau des vertébrés inférieurs, et même supérieurs, atteint des concentrations extrêmement élevées dans le cerveau humain (25 à 50 milligrammes pour cent grammes de tissus [48]), alors que les primates ont des taux nettement inférieurs.

b) *Maladies biochimiques connues*

Une autre raison de postuler une intégration harmonieuse de ces réactions vient du nombre de maladies biochimiques qui peuvent bloquer l'une de ces étapes et déterminer en même temps une débilité mentale grave.

Sur le catabolisme de l'Acétyl-choline nous citerons par exemple le blocage de la Sarcosinémie [18] ou celui de la Glycinémie non cétogène [36].

Sur la méthylation nous rappellerons la sensibilité extrême de certains schizophrènes à l'ingestion de méthionine ou de cystéine [38, 44] et sur le transfert des hydroxyméthyles, nous noterons le blocage des flavine-adénine-déshydrogénases par la chlorpromazine et la réversion de ce blocage par la Cystéine ou le Glutathion [12].

Sur la voie de la Cystathionine, nous citerons le défaut de synthèse, caractéristique de l'homocystinurie [14, 17] et l'absence de clivage en homosérine et cystéine, typique de la Cystathioninurie [16] ainsi que l'exceptionnelle méthylmalonique acidurie avec homocystinurie et cystathioninurie [39].

Enfin sur la voie de la Cystine nous mentionnerons la sulfocystéinurie et la β-mercaptolactate-cystéine disulfidurie [16].

III - APPLICATION À LA TRISOMIE 21

Un trouble du cycle de la Glycine à l'Ethanolamine, via la Sérine d'une part et via le Glyoxal de l'autre, pourrait corres-

pondre à l'excès d'oxalate [32] au déficit en Sérine [41] et à l'excès d'Ethanolamine [41].

Un trouble de la voie de la Cystathionine pourrait être évoqué par la comparaison de la trisomie 21 et de l'homocystinurie. Dans ces deux affections on note en effet des signes secondaires fort typiques: rougeur des pommettes, livedo reticularis, peau sèche et troubles des phanères avec une tendance marquée au glaucome et à la cataracte. Par contre ces deux maladies s'opposent en contretypage par la Brachymorphie et l'absence de certains plis de flexion des doigts chez les trisomiques 21, contrastant avec l'arachnodactylie et les plis digitaux surnuméraires chez les homocystinuriques.

Ces divergences pourraient provenir de perturbations opposées dans la synthèse des protéines de soutien spécialement riches en Sérine, en Proline et en Cystéine.

De façon plus éloignée un trouble du coenzyme-A pourrait correspondre à l'inactivation lente de l'Isoniazide [47], tandis qu'un trouble du Glutathion pourrait être associé à des très nombreuses particularités:

— une perturbation de la Glutathion réductase pourrait être en relation avec l'ictère néo-natal prolongé [29, 31] avec l'activation apparente de certains enzymes de la glycolyse [3, 8, 23, 26, 37] et pourrait s'accorder avec l'effet excitant de l'Acide ascorbique [31];

— une perturbation de la Glutathion peroxydase pourrait accompagner l'augmentation de la Superoxyde dismutase [42] et un trouble de la Glutathion-insuline transhydrogenase [46] pourrait être en rapport avec les troubles de la régulation de la glycémie [4, 37, 40].

D'autres enzymes, utilisant le Glutathion comme coenzyme, telles la glyoxalase [28] ou la Sérine hydroxyméthyl transférase [48] pourraient être affectées.

Enfin le curieux effet protecteur de la cystéamine contre certaines tumeurs expérimentales [1] pourrait être mis en regard de la sensibilité particulière des trisomiques 21 aux processus leucémiques.

IV - IMPLICATIONS HEURISTIQUES

Il serait vain de vouloir relier à ce métabolisme particulier chacun des stigmates de la trisomie 21, car le chromosome 21 porte probablement un grand nombre de gènes.

D'ailleurs l'intérêt d'un modèle n'est nullement de décider a priori que les faits sont tels, mais plus modestement et plus utilement aussi, d'indiquer quelles expériences doivent être menées pour obtenir la réponse vraie.

Ici, deux voies d'abord sont ouvertes.

a) L'investigation cytogénétique et biochimique

Les progrès récents de la cytogénétique [10, 13] permettent de préciser des lésions très localisées des chromosomes.

C'est ainsi que par la comparaison de monosomies et de trisomies partielles [43] il est possible de localiser la zone qui détermine le phénotype trisomique 21 et qui porte en même temps le gène de la superoxyde dismutase (fig. 2). Jointe à l'analyse des cellules hybrides qui permet la première localisa-

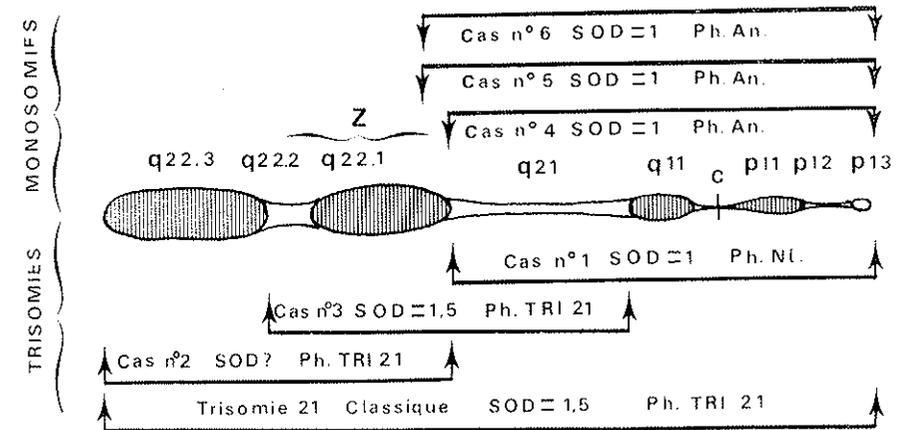


FIG. 2

tion de la superoxyde dismutase sur le 21 [45], cette approche combinée de la cytogénétique et de la biochimie est extrêmement puissante, mais ses progrès sont lents car rien n'indique au chercheur les enzymes qu'il faudrait tester.

#### b) *L'investigation clinique*

En utilisant des métabolites sans danger, il devrait être possible de déceler par une prudente observation clinique si certaines réactions se trouvent ou non perturbées chez les enfants trisomiques 21.

Par exemple, l'effet légèrement bénéfique de l'administration de Pyridoxine [31] pourrait correspondre à un métabolisme trop rapide de cette vitamine [33]; l'effet réputé légèrement favorable de l'administration de DMSO [2] pourrait évoquer une protection des groupements thiols, ou encore l'effet du glucose [9] pourrait faire penser à une régulation de la Sérine deshydratase [30].

Plus généralement, toute réaction inhabituelle à des substances parfaitement tolérées par les sujets normaux, indiquerait une perturbation métabolique que la méthode cytologique et biochimique permettrait d'étudier plus précisément.

Ces réflexions ne prétendent nullement résoudre d'un coup le mécanisme de la déficience mentale des trisomiques 21. Elles tendent toutefois à montrer que cette maladie, actuellement incurable, pourrait être efficacement combattue si ce mécanisme était, même partiellement, élucidé.

#### REFERENCES

- [1] APFFEL C. A., WALKER J. E. and ISSARESCU S., *Tumor rejection in experimental animal treated with radioprotective Thiols*. Cancer Research, 35, 429-437 (1975).
- [2] ASPILLAGA M. J., MORIZON G. and AVENDANO I., *Dimethyl Sulfoxide therapy in severe retardation in mongoloid children*. Am. N. Y. Acad. Sci., 243, 421-431 (1975).
- [3] BAIKIE A. G., LODER P. B., DE GRUCHY G. C. and PITT D. B., *Phosphohexokinase activity of erythrocytes in mongolism: another possible marker for chromosome 21*. Lancet, 1, 412 (1965).
- [4] BENDA C. E., *The child with mongolism*. New York, Grunc et Stratton (1960).
- [5] BERG J. M., BRANDON M. W. G. and KIRMAN B. H., *Atropine in mongolism*. Lancet, 2, 441 (1959).
- [6] BOURDAIS M., *Contribution à l'étude de la sensibilité pharmacologique de l'iris des enfants trisomiques 21*. Thèse de Médecine, Paris (1973).
- [7] BOURDAIS M. et LEJEUNE J., *Observation personnelle*.
- [8] BRANDT N., FROLAND A., MIKKELSEN M., NIELSEN A. and TOLSTROP N., *Galactosemia locus and the Down's syndrome chromosome*. Lancet, 2, 700 (1963).
- [9] BRINKWORTH, *Communication personnelle*.
- [10] CASPERSSON T., ZECH L., JOHANSSON C. and MODEST E. J., *Identification of human chromosome by DNA binding fluorescent agents*. Chromosoma (Berl.), 30, 215 (1970).
- [11] COLEMAN M., *Infantile spasms associated with 5 hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome*. Neurology (Minneapolis), 21, 911-919 (1971).
- [12] DOMINO E. F., HUDSON R. D. and ZOGRAFI G., *Substituted phenothiazines: pharmacology and chemical structure*, in: Drugs affecting the central nervous system p. 338. Alfred Burger Edit., Marcel Dekker inc., New York (1968).
- [13] DUTRILLAUX B. et LEJEUNE J., *Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain*. C. R. Acad. Sci. (Paris), 272, 2638 (1971).

- [14] FLEISHER L.D. and GAULL G.E., *Methionine metabolism in man: Development and Deficiencies*. Clinics in Endocrinology and Metabolism, 3, 37-55 (1974).
- [15] FRIEDMAN H.L., *Post ganglionic parasympathetic stimulants*, in: Drugs affecting the peripheral nervous system pp. 79-131. Alfred Burger Edit. Marcel Dekker, New York (1967).
- [16] FRIMPTER G.W., *Cystathioninuria, Sulfite oxydase deficiency, and  $\beta$ -mercaptolactate Cystine disulfiduria*, in: The metabolic basis of inherited disease pp. 413-425. Stanbury, Wyngaarden, Frederickson Edit. Mc Graw Hill (1972).
- [17] GERRITSEN T. and WAISMAN H.A., *Homocystinuria*, in: The metabolic basis of inherited disease pp. 404-412. Stanbury, Wyngaarden, Frederickson Edit. Mc Graw Hill (1972).
- [18] GERRITSEN T. and WAISMAN H.A., *Hypersacosinemia*, in: The metabolic basis of inherited disease pp. 459-463. Stanbury, Wyngaarden, Frederickson Edit. Mc Graw Hill (1972).
- [19] GERSHOFF S.N., HEGSTED D.M. and TRULSON M.F., *Metabolic studies of mongoloids*. Amer. J. Clin. Nutr., 6, 526 (1958).
- [20] HARRIS W.S. and GOODMAN R.M., *Hyperreactivity to Atropine in Down's syndrome*. New Engl. J. Med., 279, 407-410 (1968).
- [21] HIMWICH H.E. and FAZEKAS J.F., *Cerebral metabolism in mongolian idiocy and phenylpyruvic amentia*. Arch. Neurol. Psychiat., 44, 1213 (1940).
- [22] HIMWICH H.E., FAZEKAS J.F. and NESIN S., *Brain metabolism in mongolian idiocy and phenylpyruvic oligophrenia*. Am. J. Ment. Defic., 45, 37 (1940).
- [23] HSIA D.Y.Y., INOUE T. and SOUTH A., *Studies on galactose oxydation in Down's syndrome*. New Engl. J. Med., 270, 1085 (1964).
- [24] JEROME J., LEJEUNE J. et TURPIN R., *Etude de l'excrétion urinaire de certains métabolites du tryptophane chez les enfants mongoliens*. C.R. Acad. Sci. (Paris), 251, 474-476 (1960).
- [25] JEROME H. et KAMOUN P., *Défaut de captation de la Noradrenaline par les plaquettes sanguines des sujets trisomiques 21. Démonstration d'un mécanisme commun pour la Noradrenaline et la Sérotonine*. C.R. Acad. Sci. (Paris), 269, 516-519 (1969).
- [26] KRONE W., WOLF U., GOEDDE H.W. and BAITSCH H., *Enhancement of erythrocyte galactokinase activity in Langdon Down trisomy*. Lancet, 2, 590 (1964).
- [27] KUCERA J., *Age at walking, at eruption of deciduous teeth, and response to Ephedrine in children with Down's syndrome*. J. Ment. Defic. Res., 13, 143-148 (1969).

- [28] KUN E., *The metabolism of Sulfur containing compounds*, in: Metabolic Pathways pp. 237-261. Greenberg Edt., Academic Press London N.Y. (1961).
- [29] LAFOURCADE J., *Communication personnelle* (1974).
- [30] LEHNINGER A.L., *Biochimie*. Flammarion, Paris (1972).
- [31] LEJEUNE J., *Observation personnelle* (1975).
- [32] MC COY E.E., ANAST C.S. and NAYLOR J.S., *The excretion of oxalic acid following deoxyypyridoxine and Tryptophane administration in mongoloid and non mongoloid subjects*. The J. Pediatrics, 65, 208-214 (1964).
- [33] MC COY E.E. and ENGLAND J., *Excretion of 4-Pyridoxic acid during Deoxyypyridoxine and Pyridoxine administration to mongoloid and non-mongoloid subjects*. The J. of Nutrition, 96, 525-528 (1968).
- [34] MELLMAN W.J., OSKI F.A., TEDESCO T.A., MACIERA-COELHO A. and HARRIS H., *Leucocytes enzymes in Down's syndrome*. Lancet, 2, 674 (1964).
- [35] MIR G.H. and CUMMING G.R., *Response to Atropine in Down's syndrome*. Arch. Dis. Childhood, 46, 61-65 (1971).
- [36] NYHAN W.L., *Nonketotic hyperglycinemia*, in: The metabolic basis of inherited disease pp. 464-475. Stanbury, Wyngaarden, Frederickson Edit. Mc Graw Hill (1972).
- [37] PENROSE L.S. and SMITH G.F., *Down's anomaly*. Churchill Edit. London (1966).
- [38] POLLIN W., CARDON P.V. Jr. and KETY S.S., *Effects of Amino Acid Feedings in Schizophrenic Patients Treated with Iproniazid*. Science, 133, 104-105 (1961).
- [39] ROSENBERG L.E., *Disorders of propionate methylmalonate and Vitamin B12 metabolism*, in: The metabolic basis of inherited disease. Stanbury, Wyngaarden, Frederickson Edit. Mc Graw Hill (1972).
- [40] RUNGE G.N., *Glucose tolerance in mongolism*. Amer. J. Ment. Defic., 63, 822 (1959).
- [41] SINET P.M., *Contribution à l'analyse statistique des résultats de dosages d'acides aminés sanguins*. Thèse de Médecine, Paris (1972).
- [42] SINET P.M., ALLARD D., LEJEUNE J. et JEROME H., *Augmentation d'activité de la superoxyde dismutase erythrocytaire dans la trisomie pour le chromosome 21*. C.R. Acad. Sci. (Paris), 278, Série D, 3267-3270 (1974).
- [43] SINET P.M., COUTURIER J., DUTRILLAUX B., POISSONNIER M., RAOUL O., RETHORE M.O., ALLARD D., LEJEUNE J. et JEROME H., *Trisomie 21 et superoxydismutase 1 (I.P.O.A.) - Tentative de localisation sur la sous-bande 21q 22.1*. Exp. Cell Res., sous presse (1975).

- 
- [44] SMYTHIES J.R., *Schizophrenia: the relevance of animal models*. Biochem. Soc. Spec. Publ. (London), 1, 189-196 (1973).
- [45] TAN Y.H., TISCHFIELD J. and RUDDLE F.M., *J. exp. Med.*, 137, 317 (1973).
- [46] TOMIZAWA H.H. and VARANDANI M.A., *Glutathione-insulin transhydrogenase of human liver*. *J. Bio. Chem.*, 240, 3191 (1965).
- [47] TURPIN R., BERGOGNE-BEREZIN E., CAILLE B. et SALMON-BOÑÑEREAU D., *Particularités de l'inactivation de l'isoniazide par les mongoliens* (tr. 21). *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 265, 1103-1104 (1967).
- [48] WHITE A., HANDLER P., SMITH E. and DE WITTSTETTEN, *Principles of Biochemistry*. Mc Graw Hill Edit., N. Y. London (1959).