



Paris, le 1^{er} avril 2004

Information presse

De la vitamine C pour traiter la maladie de Charcot-Marie-Tooth ?

Michel Fontés directeur de l'unité Inserm 491 « Génétique médicale et développement » et ses collègues ont montré que l'acide ascorbique (plus connu sous le nom de vitamine C) pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Cette maladie est caractérisée par une atteinte du système nerveux (neuropathie) et une atrophie musculaire progressive. En administrant de hautes doses d'acide ascorbique à des souris porteuses de la maladie, les chercheurs ont obtenu une amélioration substantielle de leur état physique et de leur durée de vie. Ces résultats, détaillés dans un article de la revue *Nature Medicine* d'avril, apportent des perspectives de thérapie pour cette maladie qui actuellement n'en a aucune.

La maladie de Charcot-Marie-Tooth est une pathologie héréditaire et touche une personne sur 2500. Son origine est attribuée à une dégénérescence de la gaine de myéline entourant les nerfs. Cependant, de nouvelles pistes de recherche laissent penser que les personnes qui développent la maladie ont en fait une anomalie de la myélinisation* dès la naissance. La maladie débute généralement vers 20/30 ans et se caractérise par une atrophie des muscles du pied et de la jambe. A évolution lente, elle s'étend progressivement aux mains et aux bras. Les seuls traitements disponibles aujourd'hui sont la rééducation et la chirurgie.

Il existe plusieurs types de transmission héréditaire pour cette maladie. La forme transmise de manière dominante, appelée CMT-1A, concerne la moitié des patients atteints de cette maladie. Elle est associée à la duplication d'une région du chromosome 17 et des mutations sur le gène PMP22 sont associées au phénotype des malades.

Michel Fontés et son équipe a mis au point des modèles murins qui développent la CMT-1A. En insérant la région humaine dupliquée chez les patients dans le génome de la souris (souris « humanisées »), ils ont réussi à induire un phénotype similaire à celui de l'homme, transmissible de manière héréditaire. Chez ces animaux, la neuropathie apparaît vers l'âge d'un mois.

A la recherche de traitement pour cette maladie, les chercheurs ont postulé que l'acide ascorbique pourrait jouer un rôle pour limiter l'atteinte du système nerveux. Ils ont fondé leur hypothèse sur plusieurs observations : les neuropathies, observées dans les cas de scorbut notamment, sont associées à un carence d'acide ascorbique ; d'autre part, pour induire la myélinisation de cellules nerveuses *in vitro*, l'acide ascorbique est un additif nécessaire au milieu de culture.

Les chercheurs de l'équipe Inserm 491 ont donc réalisé un essai clinique sur leurs modèles de souris humanisées pour tester l'efficacité thérapeutique de l'acide ascorbique. Ils ont traité pendant 3 mois deux groupes de souris modèles malades âgées de 2 à 4 mois, l'un avec un placebo et l'autre avec de l'acide ascorbique à large dose, à raison d'une fois par

* la myéline est une substance lipidique formant une gaine isolante autour des fibres nerveuses. La myélinisation est la formation de cette gaine pendant le développement du système nerveux.

semaine. La dose administrée chez ces souris correspond à l'équivalent de la dose maximale autorisée chez l'homme pour traiter les carences en vitamine C.

Les chercheurs ont ensuite observé les effets de la molécule sur les performances locomotrices des animaux avec des tests de puissance musculaire, de marche en ligne droite ou sur une poutre. Les souris recevant le placebo ont subi une détérioration de leur capacité locomotrice due à la maladie. Chez les souris traitées, dès le premier mois, cette détérioration a été enrayée. Dans les deux mois qui suivaient, les performances de ces souris se sont améliorées, notamment en ce qui concerne la puissance musculaire. L'amélioration constatée est durable pendant le temps du traitement.

La durée de vie des animaux a également été allongée : alors que les souris malades ont une durée de vie d'environ 6 mois, celles traitées avec l'acide ascorbique vivent en moyenne 19,7 mois - ce qui est proche de la durée de vie d'une souris normale.

Pour expliquer ces résultats, les chercheurs ont analysé les nerfs sciatiques des animaux. Ils montrent l'amélioration de la myélinisation des cellules nerveuses chez les souris traitées. En effet, alors que les nerfs sciatiques des souris malades contiennent 25% d'axones myélinisés, ceux des souris traitées en contiennent un peu moins de 70% (la normale étant 95%). Chez les souris traitées à l'acide ascorbique, la gaine de myéline, bien que plus épaisse que celle des souris non traitées, est plus fine que la normale, mais le ratio de l'épaisseur de la gaine en fonction du nombre d'axones myélinisés est le même que chez les souris normales.

A partir d'expériences complémentaires *in vitro*, les chercheurs ont démontré que l'acide ascorbique agissait en inhibant l'expression du gène PMP22. Il reste à élucider dans le détail son mécanisme d'action, afin d'identifier des cibles pharmacologiques et de nouvelles applications pour cette molécule.

L'acide ascorbique a l'avantage d'être un médicament facile à synthétiser, peu onéreux et a déjà reçu les autorisations de mise sur le marché en France et aux Etats-Unis pour d'autres indications cliniques. D'autre part, cette molécule, même administrée en continu, présente peu de risques d'effets secondaires. Les chercheurs projettent donc de mettre en place un essai clinique sur l'homme afin de confirmer les résultats obtenus chez les souris.

Pour en savoir plus

Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease

Edith Passage¹, Jean Chrétien Norreel^{1,2}, Pauline Noack-Fraissignes¹, Véronique Sanguedolce¹, Josette Pizant¹, Xavier Thirion³, Andrée Robaglia-Schlupp¹, Jean-François Pellissier⁴ & Michel Fontés¹

¹ Unité Inserm 491, Faculté de Médecine de la Timone, Marseille

² UPR CNRS 9011, Marseille

³ Laboratoire de Santé Publique EA 3279, Faculté de Médecine de la Timone, Marseille

⁴ Service d'Anatomie Pathologique, CHU Timone Adulte, Marseille.

Nature Medicine Avril 2004; *publié en ligne le 26 mars 2004* doi :10.1038/nm1023.

Contact Chercheur

Michel Fontes

Unité Inserm 491 « Génétique médicale et développement »

Faculté de Médecine de la Timone

27 Bd. J. Moulin

13385 Marseille Cedex 5

Tél : 04 91 25 71 59

Mél : Michel.Fontes@medecine.univ-mrs.fr