

Paris, le 26 février 2007

Information presse

Identification d'un nouveau gène responsable d'une forme héréditaire de paraplégie spastique

Une équipe de chercheurs de l'Unité Inserm 679 « Neurologie et thérapeutique expérimentale » vient d'identifier un nouveau gène responsable d'une forme héréditaire de paraplégie spastique. Cette maladie rare et neurodégénérative affecte la motricité, notamment la marche et touchent en France plusieurs milliers de familles. Le gène identifié, situé sur le chromosome 15, semble être un gène majeur impliqué dans les formes autosomiques récessives de cette pathologie. Grâce à cette avancée, les scientifiques offrent la possibilité d'améliorer le diagnostic génétique hospitalier des paraplégies spastiques et de proposer un conseil génétique adapté aux familles à risque.

Ces travaux, qui font l'objet d'une lettre parue dans la revue *Nature Genetics*, ont bénéficié des compétences scientifiques du réseau européen et méditerranéen SPATAX.

Les paraplégies spastiques font partie des maladies dites rares (affectant moins de 5000 personnes en France). Ce sont des maladies neurodégénératives caractérisées par une raideur (spasticité) des membres inférieurs entraînant des troubles de la marche. Ces troubles sont dus à une dégénérescence des premiers neurones moteurs corticaux. Dans les formes héréditaires récessives complexes de cette maladie, qui sont fréquentes dans le pourtour méditerranéen, d'autres signes neurologiques peuvent être observés dont des troubles cognitifs souvent associés à une atrophie du corps calleux. Le corps calleux situé dans le cerveau relie les deux hémisphères cérébraux et contribue aux communications s'opérant entre eux.

Les chercheurs de l'équipe de l'unité Inserm 679 dirigée par Alexis Brice avec des collaborateurs méditerranéens du réseau SPATAX viennent d'identifier un nouveau gène responsable de la majorité des cas associant une paraplégie spastique autosomique récessive avec troubles cognitifs/retard mental et une atrophie du corps calleux. Pour cela, ils ont analysé le génotype des individus de 12 familles touchées par la maladie. Le gène identifié situé sur le locus SPG11 du chromosome 15, code pour une protéine de fonction inconnue, appelée spatacsine.

Pour l'instant, le diagnostic de la maladie repose essentiellement sur l'examen neurologique des patients associé à des explorations complémentaires (imagerie médicale, électroencéphalogramme, électromyogramme etc.). La prise en charge, quant à elle, consiste en une rééducation fonctionnelle combinée à l'utilisation de médicaments décontractant les muscles (myorelaxants).

Pour Giovanni Stevanin, co-auteur de ce travail, cette découverte est majeure : « l'identification de ce nouveau gène va nous permettre d'améliorer le diagnostic génétique

hospitalier de la maladie et ainsi améliorer la qualité de vie de toutes les familles concernées en proposant un conseil génétique adapté. Cela ouvre également la voie à des recherches visant à comprendre les raisons pour lesquelles ces neurones corticaux dégénèrent dans cette forme génétique avec, nous l'espérons, des retombées pour d'autres formes de paraplégie spastique et peut-être à long terme des pistes d'intérêt thérapeutique qui font défaut actuellement. Beaucoup reste à faire, toutefois, pour comprendre le rôle de la protéine spatacsine et les conséquences des mutations chez les patients».

Le réseau SPATAX : un réseau qui mutualise les connaissances

Réseau européen et méditerranéen soutenu par l'Inserm, le GIS et les associations Strümpell-Lorrain et Connaître les Syndromes Cérébelleux: le réseau SPATAX a permis d'accélérer la recherche par la mise en commun des ressources biologiques et des chercheurs travaillant sur les dégénérescences spinocéréelleuses, et plus précisément les ataxies cérébelleuses et les paraplégies spastiques. Ce réseau est coordonné par Alexandra Durr et Sylvie Forlani et regroupe des neurologues et des chercheurs de France, d'Italie, du Portugal, d'Espagne, d'Angleterre, du Liban, d'Israël, de Norvège, du Danemark, de Syrie, d'Arabie Saoudite, du Maroc et d'Algérie. Depuis son existence, il a contribué à une meilleure compréhension de ces affections, notamment par la localisation et l'identification de plusieurs gènes en cause, par l'homogénéisation des critères cliniques utilisés par les praticiens et par l'établissement de modèles de ces maladies dans le but d'identifier les mécanismes impliqués.

▪ Pour en savoir plus

“Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum”

Giovanni Stevanin(1–3,17), Filippo M Santorelli(4,17), Hamid Azzedine(1,2,17), Paula Coutinho(5,6), Jacques Chomilier(7), Paola S Denora(4), Elodie Martin(1,2), Anne-Marie Ouvrard-Hernandez(8), Alessandra Tessa(4), Nai`ma Bouslam(1,2), Alexander Lossos(9), Perrine Charles(3), Jose L Loureiro(5,6), Nizar Elleuch(1,2), Christian Confavreux(10), Vitor T Cruz(6), Merle Ruberg(1,2), Eric Leguern(1–3), Djamel Grid(11), Meriem Tazir(12), Bertrand Fontaine(13–15), Alessandro Filla(16), Enrico Bertini(4), Alexandra Durr(1–3) & Alexis Brice(1–3,14,15)

Nature Genetics

1 Inserm, UMR679, Federal Institute for Neuroscience Research, Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France.

2 Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMR679, Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France. 3 Assistance Publique–Hopitaux de Paris (AP-HP), Pitie-Salpetriere Hospital, Department Cytogenetics and Genetics, Paris, France.

4 Unit of Molecular Medicine, IRCCS-Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy.

5 UnIGENe, University of Porto, Portugal.

6 Departamento de Neurologia, Hospital S. Sebastiao, Santa Maria da Feira, Portugal. 7Institut de Mineralogie et de Physique des Milieux Condense´ s, Paris 6 and 7 Universities, Paris, France.

8 Department of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France.

9 Department of Neurology, Agnes Ginges Center for Human Neurogenetics, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel.

10 Hopital Neurologique et Neurochirurgical Pierre Wertheimer, Lyon, France.

11 Genethon, Evry, France.

12 Department of Neurology, Mustapha Hospital, Algiers, Algeria.

13 INSERM U546, Salpetriere Hospital, Paris, France.

14 AP-HP, Pitie-Salpetriere Hospital, Federation of Neurology, Paris, France.

15 Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Pitie-Salpetriere Medical School, Paris, France.

16 Department of Neurological Sciences, Federico II University, Naples, Italy.

<http://dx.doi.org/10.1038/ng1980>

- **Contacts chercheurs**

Giovanni Stevanin

Inserm U 679 « Neurologie et thérapeutique expérimentale »

CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière

47-83 Boulevard de l'Hôpital

75651 PARIS CEDEX 13

Tel : 33 (0)1 42 16 21 72

E mail : stevanin@ccr.jussieu.fr

Sylvie Forlani

Inserm U 679 « Neurologie et thérapeutique expérimentale »

CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière

47-83 Boulevard de l'Hôpital

75651 PARIS CEDEX 13

Tel : 33 (0)1 42 16 21 80

E mail : sforlani@ccr.jussieu.fr