

Paris, le 10 avril 2007

Information presse

Une approche pharmacologique importante pour le Syndrome de Rett

Une équipe de chercheurs dirigée par Laurent Villard (Unité Inserm 491 « Génétique médicale et développement ») vient de faire une avancée significative et importante pour les patients atteints du syndrome de Rett. Les scientifiques, qui avaient déjà réussi à identifier l'origine des problèmes respiratoires graves associés à cette maladie, proposent aujourd'hui un traitement pharmacologique adapté. L'administration quotidienne d'une molécule appelée désipramine, diminue significativement les décès par arrêt respiratoire et augmente largement la durée de vie d'un modèle animal du syndrome de Rett. Ces travaux, publiés aujourd'hui sur le site de l'*European Journal of Neuroscience*, sont à l'origine d'un essai clinique de phase II actuellement en cours de réalisation à l'hôpital de la Timone de Marseille.

Avec une incidence de 1 sur 15 000 naissances, le syndrome de Rett touche essentiellement les filles et se caractérise par un retard mental sévère associé à un déficit moteur progressif. Plus de 95% des cas apparaissent de façon sporadique. Dans cette maladie, le développement *in utero* du fœtus puis l'évolution de l'enfant sont tout à fait normaux jusqu'à ce que ce dernier atteigne l'âge de 6 à 18 mois. Ce n'est qu'à cette période de l'enfance que les premiers symptômes apparaissent. Les fillettes touchées perdent brutalement la capacité à marcher ou à parler. Parallèlement, leurs facultés intellectuelles diminuent (quotient intellectuel inférieur à 20 dans la plupart de cas) et la taille de leur cerveau n'augmente pas comme il le faudrait (microcéphalie acquise).

Les scientifiques du monde entier sont très longtemps restés sans réponse devant ce syndrome atypique. Ce n'est qu'en 1999 qu'une mutation du gène *MeCP2* situé sur le chromosome X a permis de mettre en évidence son caractère génétique.

Depuis cette découverte, l'existence de la thérapie génique a fait naître de nouveaux espoirs pour les familles concernées. Mais la mise au point de telles thérapeutiques nécessitera encore de nombreuses années de recherche. C'est pour cette raison que Laurent Villard et ses collaborateurs ont décidé de développer des approches pharmacologiques permettant de soulager certains signes cliniques associés à la maladie, notamment les insuffisances respiratoires graves. En effet, une malade sur quatre décèdera des suites d'un arrêt respiratoire.

Des travaux précédents, menés par les mêmes chercheurs, avaient permis de montrer qu'un déficit en noradrénaline¹ était à l'origine de ces troubles. Restait à savoir s'il était possible de corriger ce déficit. Et c'est ce à quoi l'équipe de Laurent Villard s'est attelée : « *Aujourd'hui, nos travaux montrent que l'administration quotidienne d'une molécule, appelée désipramine, est capable d'améliorer le rythme respiratoire et la durée de vie dans le modèle animal du syndrome de Rett* ». Physiologiquement, la désipramine empêche la recapture par les

¹ La noradrénaline est un neurotransmetteur sécrété notamment par les neurones du système nerveux autonome.

neurones du peu de noradrénaline présent dans fente synaptique et augmente donc artificiellement son taux dans l'organisme. Par conséquent, l'existence de noradrénaline en quantité suffisante active le système nerveux autonome et provoque une stabilisation du rythme respiratoire chez les animaux traités.

Le même protocole de recherche a également entraîné la correction partielle des anomalies cellulaires qui sont observées dans ce modèle. En d'autres termes, cela indique un certain degré de réversibilité de ce syndrome, un élément particulièrement important pour les malades et la suite des recherches.

Ces travaux sont aujourd'hui à la base d'un essai clinique de phase II en cours de réalisation à l'hôpital de la Timone de Marseille. 36 patientes touchées par le syndrome de Rett vont être traité par désipramine pendant 8 mois sous la responsabilité du Professeur Josette Mancini. Pour Laurent Villard, le plus important est de pouvoir améliorer la qualité et la durée de vie des malades : «*Si "l'essai est transformé", nous serons heureux de pouvoir proposer ce traitement alternatif aux familles* ».

➤ **Pour en savoir plus**

"Treatment with desipramine improves breathing and survival in a mouse model for Rett Syndrome"

Jean-Christophe Roux^{1,2*}, Emmanuelle Dura^{1,2}, Anne Moncla^{1,3}, Josette Mancini⁴, Laurent Villard^{1,2}

1 Inserm, U491, Faculté de Médecine de La Timone, Marseille, F-13385, France.

2 Aix Marseille Université, Faculté de Médecine, Marseille, F-13000, France.

3 Department of Medical Genetics, La Timone Children's Hospital, Marseille, F-13385, France.

4 Department of Pediatric Neurology, La Timone Children's Hospital, Marseille, F-13385, France.

➤ **Contact chercheur**

Laurent Villard

Unité Inserm 491 «Génétique médicale et développement »

Tel : 04 91 78 44 77

E-mail : laurent.villard@medecine.univ-mrs.fr