



## RÉFÉRENCES

1. Ferrari G, Lamantea E, Donati A, et al. Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase-gammaA. *Brain* 2005 ; 128 : 723-31.
2. Mandel H, Szargel R, Labay V, et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 337-41.
3. Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Elpeleg, mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 342-4.
4. Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizarra E, et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 570-5.
5. Nordlund P, Reichard P. Ribonucleotide reductases. *Annu Rev Biochem* 2006 ; 75 : 681-706.
6. Tanaka H, Arakawa H, Yamaguchi T, et al. A ribonucleotide reductase gene involved in a p53-dependent cell-cycle checkpoint for DNA damage. *Nature* 2000 ; 404 : 42-9.
7. Nakano K, Balint E, Ashcroft M, Vousden KH. A ribonucleotide reductase gene is a transcriptional target of p53 and p73. *Oncogene* 2000 ; 19 : 4283-9.
8. Kimura T, Takeda S, Sagiya Y, et al. Impaired function of p53R2 in Rrm2b-null mice causes severe renal failure through attenuation of dNTP pools. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 440-5.
9. Pontarin G, Ferraro P, Hakansson P, et al. p53R2-dependent ribonucleotide reduction provides deoxyribonucleotides in quiescent human fibroblasts in the absence of induced DNA damage. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 16820-8.
10. Bourdon A, Minai L, Serre V, et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 776-80.
11. Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 2004 ; 14 : 141-5.

## NOUVELLE

### Traitement pharmacologique dans le syndrome de Rett Des résultats prometteurs chez la souris

Jean-Christophe Roux, Laurent Villard

Inserm U.491, Faculté de Médecine La Timone,  
27, boulevard Jean Moulin,  
13385 Marseille Cedex 5, France.  
[jean-christophe.roux@medecine.univ-mrs.fr](mailto:jean-christophe.roux@medecine.univ-mrs.fr)  
[laurent.villard@medecine.univ-mrs.fr](mailto:laurent.villard@medecine.univ-mrs.fr)

> Le syndrome de Rett est un grave désordre neurologique qui affecte le fonctionnement du système nerveux central [1]. Cette neuropathie a une prévalence d'environ 1/10 000 naissances de filles et elle représente environ 10 % des retards mentaux profonds d'origine génétique chez la femme [2]. Les manifestations cliniques sont caractérisées par un développement normal durant la période néonatale jusqu'à 6 à 18 mois, puis par un ralentissement du développement et une régression rapide des capacités intellectuelles et de communication associée à une microcéphalie, des stéréotypies manuelles et des troubles de motricité (ataxie/apraxie) [1]. Dès son individualisation, il a été remarqué que le syndrome de Rett ne frappait que les filles et que le caractère et l'homogénéité des signes cliniques de la maladie étaient compatibles avec une origine génétique. L'identification du gène responsable, en 1999, a confirmé qu'il s'agissait bien d'une maladie génétique et a permis d'entrevoir son mécanisme pathogénique. Il s'agit du gène *Mecp2* localisé sur le chromosome X et codant pour une protéine régulatrice de la transcription [2, 3].

#### Déficits noradrénergiques à l'origine des troubles respiratoires dans le modèle murin

Les filles atteintes du syndrome de Rett présentent, en plus de troubles cognitifs et moteurs, des déficits du système nerveux autonome. Plus particulièrement, les systèmes cardiorespiratoires présentent de sévères arythmies qui pourraient être responsables chez les filles Rett d'un quart des décès [4]. Nous avons donc décidé d'aborder l'origine des troubles respiratoires en utilisant un modèle de souris déficientes pour la protéine *Mecp2* (*Mecp2*<sup>-/-</sup>) [5]. Nos résultats ont apporté de nouveaux éléments physiopathologiques et ont permis en premier lieu de montrer que le modèle murin présentait, comme les patientes, des troubles respiratoires importants. Ceux-ci apparaissent chez les souris *Mecp2*<sup>-/-</sup> vers l'âge d'un mois et s'aggravent jusqu'à l'arrêt respiratoire survenant vers l'âge de deux mois [6]. Durant leur dernière semaine de vie, les souris mutantes présentent une respiration irrégulière marquée par de grandes périodes d'apnées. Quelle est l'origine de ces troubles respiratoires ? Bien que cette fonction soit contrôlée

finement par une multitude de structures nerveuses périphériques et centrales, le tronc cérébral est connu comme la structure principale responsable de sa genèse et de sa régulation [7]. Or, l'étude de cette structure chez les souris *Mecp2*<sup>-/-</sup> a permis de montrer que les contenus en noradrénaline, neurotransmetteur essentiel à la commande respiratoire, sont fortement réduits à partir de l'âge d'un mois, ce qui coïncide avec l'apparition des troubles respiratoires chez ces mêmes animaux [7]. Par ailleurs, l'analyse de coupes histologiques révèle que le nombre de neurones exprimant l'enzyme limitante de la synthèse de la noradrénaline, la tyrosine hydroxylase (TH), est fortement réduit dans le tronc cérébral. Ce dernier résultat permet, en partie, d'expliquer les diminutions en noradrénaline par une réduction du nombre de neurones exprimant l'enzyme clé de sa synthèse.

#### Traitement pharmacologique des souris modèles

L'identification de déficits neurochimiques et cellulaires, pouvant expliquer l'origine des troubles respiratoires, laisse

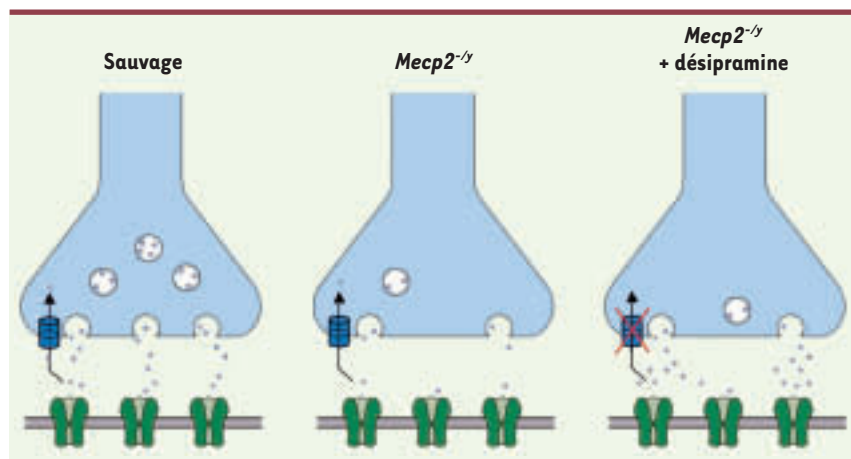
sait entrevoir la possibilité d'une intervention pharmacologique. D'autant plus que nous avons montré précédemment que l'ajout de noradrénaline exogène stabilise *in vitro* l'activité rythmique des neurones respiratoires situés dans le tronc cérébral de nos souris *Mecp2*<sup>-/-</sup>, qui présentaient au préalable une activité erratique [6]. Quelle molécule utiliser ? Il existe un grand nombre d'agents pharmacologiques capables d'agir sur le métabolisme et l'activité des neurones noradrénergiques. La plupart de ces agents sont des antidépresseurs et notre choix s'est porté sur la désipramine car cette molécule est l'inhibiteur de recapture de la noradrénaline le plus spécifique et qu'elle possède déjà une autorisation de mise sur le marché, facilitant de fait tout transfert vers la clinique. Les souris *Mecp2*<sup>-/-</sup> ont été traitées tous les jours par injection intrapéritonéale à partir de la période où apparaissent des troubles respiratoires marqués (Figure 1). Les souris déficientes traitées par la désipramine présentent une amélioration notable du rythme respiratoire durant plusieurs

semaines, maintenant le niveau d'apnée à un seuil très bas [8]. De manière encore plus intéressante, le traitement prolonge la durée de vie des souris déficientes d'environ 50 % par rapport aux souris non traitées, ou traitées par un placebo. Deux questions particulièrement importantes restaient sans réponse. (1) Les neurones exprimant la TH dans le tronc cérébral sont-ils éliminés au cours du développement chez les souris *Mecp2*<sup>-/-</sup> ? (2) Quel est l'effet du traitement par la désipramine sur la disparition de ces neurones ? En premier lieu, nous avons pu montrer que la réduction du nombre de neurones exprimant la TH chez des souris non traitées n'est pas due à une mort cellulaire par apoptose. Cette observation est importante dans une perspective thérapeutique. En effet, il est plus facile de « réactiver » des neurones que d'obtenir une neurogenèse. Afin de répondre à la deuxième question, nous avons analysé histologiquement le tronc cérébral des souris *Mecp2*<sup>-/-</sup> traitées par la désipramine durant 15 jours. Les résultats sont spectaculaires et montrent

que, chez les souris mutantes traitées, le nombre de neurones exprimant la TH est similaire à celui des souris sauvages. L'absence de cellules exprimant des marqueurs de prolifération cellulaire a permis par ailleurs d'exclure l'hypothèse d'un recrutement de cellules souches au niveau du tronc cérébral, qui se différencieraient en neurones TH lors du traitement par la désipramine. L'ensemble des résultats sur le modèle murin du syndrome de Rett permet maintenant d'émettre l'hypothèse suivante : à un stade du développement, les neurones noradrénergiques des souris mutantes perdraient leur capacité à synthétiser correctement la noradrénaline et ce déficit serait la conséquence d'une atteinte de la TH, enzyme clé de la synthèse. Il apparaît donc à présent que la stimulation pharmacologique du métabolisme noradrénergique est une approche prometteuse dans le traitement des dysfonctions respiratoires qui causent une proportion importante de mort chez les filles Rett.

### Implications thérapeutiques

Le passage d'essais pharmacologiques sur l'animal à des essais cliniques chez l'homme représente toujours une étape complexe et incertaine. Dans ce cas précis, nous possédons des arguments scientifiques laissant espérer d'éventuels résultats. En premier, il existe un certain nombre de publications indiquant la présence de déficits catécholaminergiques chez les filles Rett [9, 10]. Par ailleurs, le tronc cérébral, qui contrôle fortement la fonction respiratoire et qui contient tous les neurones noradrénergiques centraux, est une des structures nerveuses les mieux conservées au cours de l'évolution. Enfin, la désipramine est une molécule connue et utilisée chez l'homme depuis de nombreuses années dans le traitement de la dépression. La bonne connaissance de cette molécule, sa faible toxicité et le fait qu'elle ait déjà été utilisée chez l'enfant ouvrent donc la voie à des essais cliniques chez la fille Rett.



**Figure 1.** Synapse noradrénergique chez la souris sauvage, *Mecp2*<sup>-/-</sup> et *Mecp2*<sup>-/-</sup> traitée par la désipramine. Chez la souris sauvage, la noradrénaline contenue dans des vésicules est libérée dans la fente synaptique et va pouvoir agir sur des récepteurs postsynaptiques (en vert). Il existe un mécanisme actif de recapture de la noradrénaline qui permet de recycler une quantité importante de noradrénaline libérée. Chez les souris *Mecp2*<sup>-/-</sup>, les contenus en noradrénaline sont fortement réduits. Le traitement par la désipramine des souris *Mecp2*<sup>-/-</sup> permet d'inhiber la recapture de la noradrénaline augmentant sa durée d'action et ainsi son efficacité.

