

Un déficit en noradrénaline à l'origine des troubles respiratoires dans un modèle animal du syndrome de Rett

Laurent Villard, Jean-Christophe Roux

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

Le syndrome de Rett

> Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1966 par le pédiatre autrichien Andréas Rett. Pendant plus de trente ans, le syndrome de Rett (SR) restera une énigme embarrassante pour les chercheurs et douloureuse pour les familles de malades. Il s'agit d'une sévère encéphalopathie d'origine génétique qui touche essentiellement les filles avec une prévalence d'environ 1/15 000 naissances [1, 2]. Il s'agit également du syndrome entraînant le plus grand nombre de retards mentaux profonds chez les femmes. Cette encéphalopathie progressive est sporadique dans plus de 99 % des cas. Les individus atteints présentent un développement normal *in utero* et pendant les 6 à 18 premiers mois après la naissance. Ce développement s'arrête par la suite avec une perte de certaines acquisitions comme le langage et la marche, suivie d'un arrêt brutal du développement du cerveau (installation d'une microcéphalie acquise) associé à un profond handicap mental. Les autres signes cliniques associés sont des troubles locomoteurs, une mauvaise régulation thermique, une mauvaise circulation sanguine et des phases d'hyperventilation suivies de périodes d'apnées profondes indiquant de probables déficits du système nerveux autonome.

Des études haplotypiques réalisées chez quelques rares cas de sœurs et demi-sœurs atteintes du syndrome de Rett finirent cependant par préciser la localisation du gène responsable sur le chromosome X. Les premières mutations chez des enfants atteints du SR ont été rapportées en 1999 [3]. Le gène responsable s'appelle *MeCP2*. Il code pour une protéine (*methyl-CpG-binding-protein 2*) ayant une fonction supposée de répresseur transcriptionnel. Des mutations de tous types ont été retrouvées depuis dans ce gène, chez plus de 90 % des patientes présentant un syndrome de Rett typique [4]. Ces mutations sont le plus souvent d'origine paternelle et surviennent *de novo*. *MeCP2* appartient à une famille de protéines capables de s'associer à l'ADN méthylé pour moduler l'activité du génome. Étant donnée cette fonction présomptive, plusieurs équipes ont entrepris d'analyser le transcriptome des patientes atteintes de syndrome de Rett à la recherche des gènes dérégulés en espérant que cela permettrait d'expliquer la pathologie. Malheureusement, ces travaux n'ont pas permis de mettre en évidence des dérèglements significatifs [5]. Des études menées par notre équipe ont confirmé ces résultats, y compris en utilisant des lignées clonales exprimant uniquement la forme mutée de la protéine. *MeCP2* n'est donc peut-être pas le régulateur global de la transcription que l'on croit,

et il nous a paru nécessaire d'explorer des voies alternatives de recherche.

Les modèles murins du syndrome de Rett

Afin de progresser dans la compréhension de la physiopathologie du SR, il était important de pouvoir disposer d'un modèle animal. Sous l'impulsion de la Fondation américaine du syndrome de Rett (RSRF), trois équipes ont engendré des modèles de souris invalidées pour le gène *Mecp2* et qui présentent des phénotypes très proches [6-8]. Dans les trois modèles, les souris sont normales à la naissance et les premiers signes cliniques apparaissent environ 5 semaines plus tard chez les mâles. Il s'agit d'une « nervosité » marquée, de troubles moteurs et d'épisodes de dysfonctionnement respiratoire. Les femelles hétérozygotes sont normales pendant les 4 premiers mois après la naissance puis elles montrent une hypoactivité, une démarche chancelante et des épisodes de respiration anormale. Par ailleurs, les souris mâles meurent vers le 2^e mois et des analyses histologiques ont montré une réduction de la taille et du poids du cerveau, en accord avec ce que l'on sait du phénotype chez l'homme. Ces travaux indiquent que les signes cliniques pré-





ter les mécanismes pouvant conduire à cette importante atteinte cellulaire. Ces résultats permettent de valider le modèle murin pour l'étude des troubles respiratoires dans le syndrome de Rett et mettent en évidence pour la première fois des anomalies au niveau cellulaire dans ce modèle.

Peut-on envisager de corriger les troubles respiratoires ?

Nous avons également pu montrer que l'activité rythmique respiratoire

étudiée *in vitro* était perturbée chez les souris déficientes en *Mecp2*, mais qu'il était possible de restaurer une activité normale grâce à une application de noradrénaline. Ces résultats nous ont conduits à envisager l'utilisation *in vivo* d'agents pharmacologiques afin de stimuler spécifiquement les neurones noradrénergiques touchés. Les travaux préliminaires réalisés dans notre équipe, à Marseille (France), montrent qu'il est effectivement possible d'améliorer la fonction respiratoire *in vivo* chez

les souris déficientes en *Mecp2*. Ils pourraient déboucher à moyen terme sur des essais cliniques chez les filles atteintes de SR en collaboration avec les cliniciens locaux impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de SR depuis plusieurs années (Pr Anne Moncla et Pr Josette Mancini). L'Association française du syndrome de Rett (AFSR) est également directement impliquée dans les études qui sont menées actuellement dans notre équipe. On mesurera mieux l'importance des enjeux si l'on considère que 25 % des enfants atteints meurent subitement en raison de problèmes cardio-respiratoires aigus [9]. ♦

Noradrenalin deficiency at the origin of respiratory disorders in Rett syndrome animal model

RÉFÉRENCES

1. Weaving LS, Ellaway CJ, Gez J, et al. Rett syndrome : clinical review and genetic update. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 1-7.
2. Hagberg B. Rett syndrome : clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* 1995 ; 84 : 971-6.
3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein2. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 185-8.
4. Gilgenkrantz S, Bourdon V. MeCP2 et retard mental. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 811-3.
5. Traynor J, Agarwal P, Lazzaroni L, et al. Gene expression patterns vary in clonal cell cultures from Rett syndrome females with eight different MECP2 mutations. *BMC Med Genet* 2002 ; 3 h 12.
6. Guy J, Hendrich B, Holmes M, et al. A mouse *Mecp2*-null mutation causes neurological symptoms that mimic Rett syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 322-6.
7. Chen RZ, Akbarian S, Tudor M, et al. Deficiency of methyl-CpG binding protein-2 in CNS neurons results in a Rett-like phenotype in mice. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 327-31.
8. Shahbazian M, Young J, Yuva-Paylor L, et al. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. *Neuron* 2002 ; 35 : 243-54.
9. Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F, et al. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001 ; 85 : 29-37.
10. Elian M, Rudolf ND. EEG and respiration in Rett syndrome. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 83 : 123-8.
11. Viemari JC, Roux JC, Tryba AK, et al. *Mecp2* deficiency disrupts norepinephrine and respiratory systems in mice. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 11521-30.

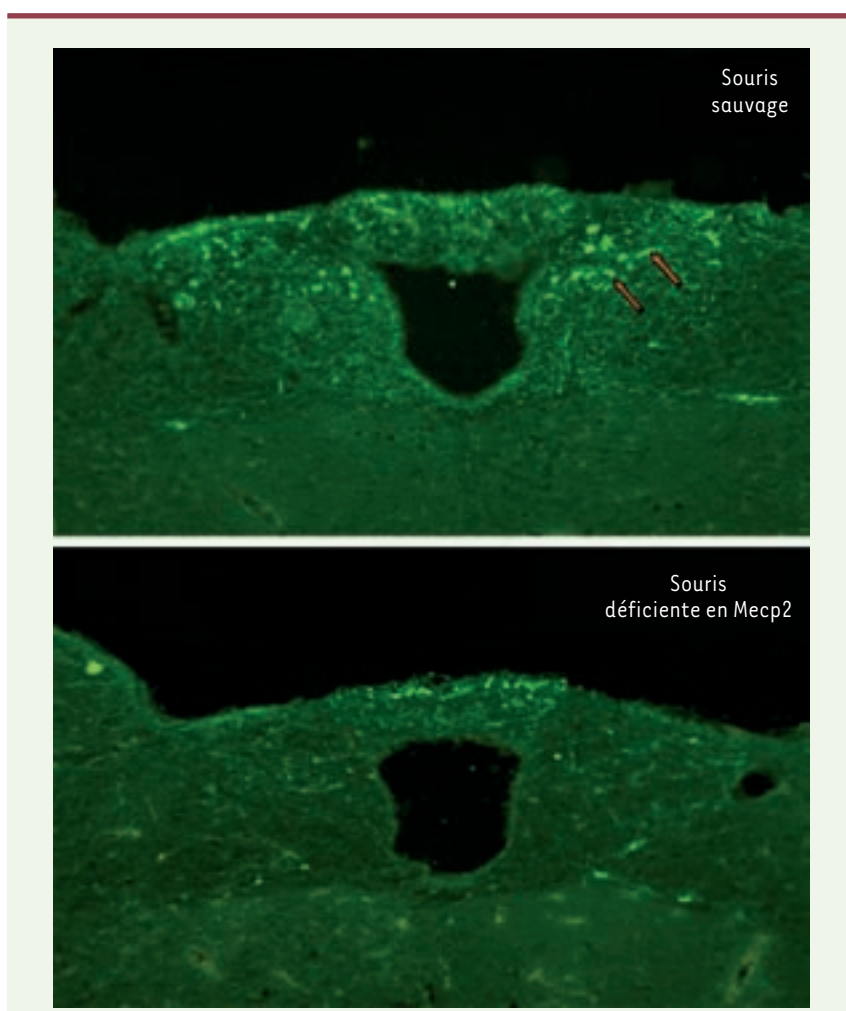


Figure 2. Marquage immunohistofluorescent pour la protéine tyrosine hydroxylase qui permet de localiser les neurones catécholaminergiques. Les flèches montrent l'emplacement des neurones catécholaminergiques du groupe A2C2 chez la souris sauvage. Grâce à ce marquage, nous avons pu mettre en évidence, dans les structures bulbo-pontiques, un déficit du nombre de neurones catécholaminergiques A1C1 et A2C2 chez la souris déficiente en *Mecp2*.

TIRÉS À PART

L. Villard