38èmes Journées Nationales du Syndrome de Rett
PARIS 10 & 11 octobre 2026 JNSR

Syndrome de Rett et troubles moteurs digestifs : état de la recherche scientifique

Camille DE COMBARIEU
Étudiante en thèse au Centre de Génétique Médicale de Marseille
sous la direction de J.C. ROUX et B. MAZET

AFSR Association Française du Syndrome de Rett

Marseille Medical Genetics

amU Aix Marseille Université

La protéine MECP2

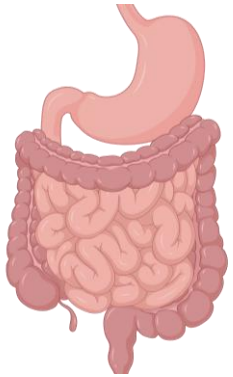
La protéine MECP2 est particulièrement importante pour le fonctionnement des **neurones**



La recherche scientifique est principalement focalisée sur le **système nerveux central**



Or le **tube digestif** contient également des neurones (200 millions) qui forment le **Système Nerveux Entérique (SNE)**



Syndrome de Rett et symptômes digestifs

2012 : Étude de Motil et al.
Interrogation de 983 parents de patientes

Symptôme ou diagnostic	%
Problèmes d'alimentation	81
Difficulté de mastication	56
Temps d'alimentation prolongé (30-60min)	62
Difficulté de déglutition	43
Fausse route	27
Problèmes gastrointestinaux	92
Reflux gastro-œsophagien	39
Régurgitation ou vomissement	10
Réveil nocturne avec irritabilité	16
Gastroparésie	14
Constipation	80
Effort pour aller à la selle	69
Selles dures	61

Symptôme ou diagnostic	%
Troubles des voies biliaires	3
Calculs biliaires	2
Dyskinésie biliaire	1
Problèmes nutritionnels	47
Insuffisance pondérale	38
Surpoids	9
Petite taille	45

2013 : Étude de Symons et al.

Pour 66% des parents interrogés, la **principale source de douleurs chez les patientes est d'origine gastro-intestinale**

Le Système Nerveux Entérique (SNE)

Localisé dans la paroi du tube digestif

Responsable du **péristaltisme** = motricité digestive propulsive

Activation des neurones du SNE

↓

Contraction musculaire

Acétylcholine (ACh)

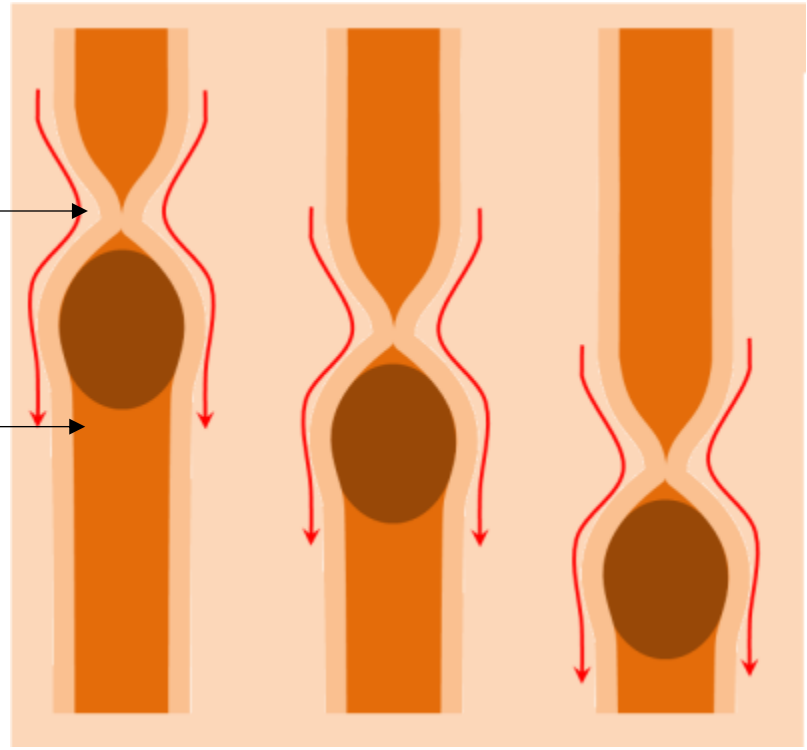
+

Relaxation musculaire

Monoxyde d'azote (NO)

↓

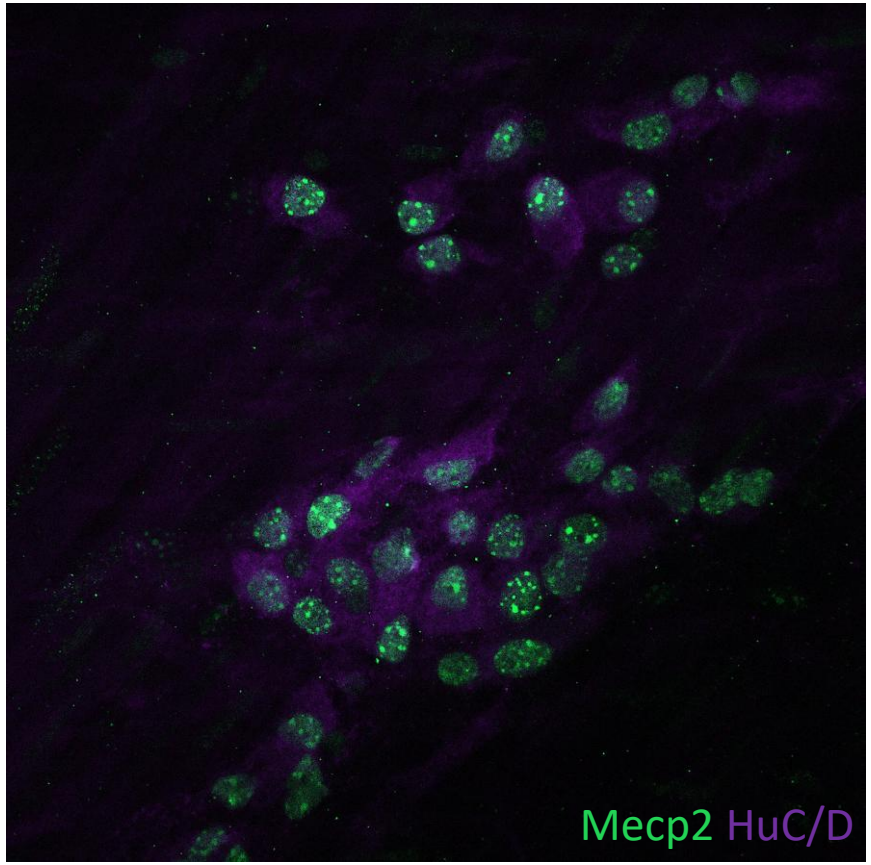
Progression du bol alimentaire
le long le tube digestif



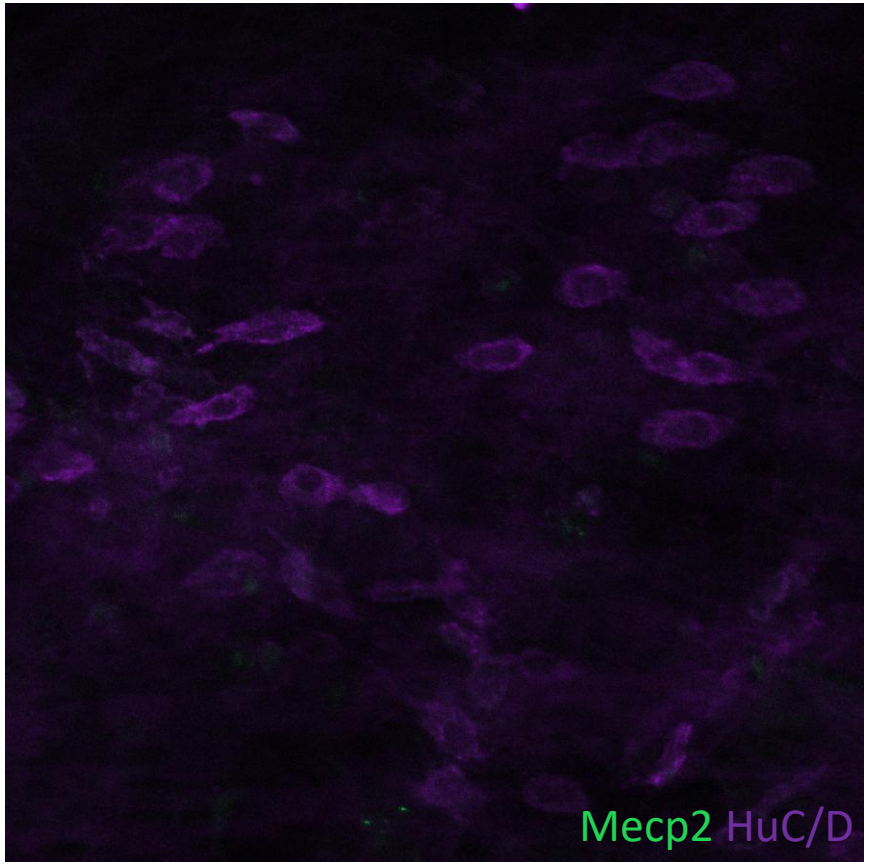
MECP2 et Système Nerveux Entérique

2015 : 1ère étude de Wahba et al.

Montre la **présence de MECP2 dans les neurones du SNE**



Souris sauvage



Souris mutée pour Mecp2 (KO)

MECP2 et Système Nerveux Entérique

2016 : 2nde étude de Wahba et al.

Montre un **ralentissement du transit** chez la souris Mecp2-KO

↓

peut être considéré comme de la constipation

Montre une **augmentation de l'enzyme de synthèse du NO**

↓

augmentation de la production de NO inhibiteur ?

MECP2 et Système Nerveux Entérique

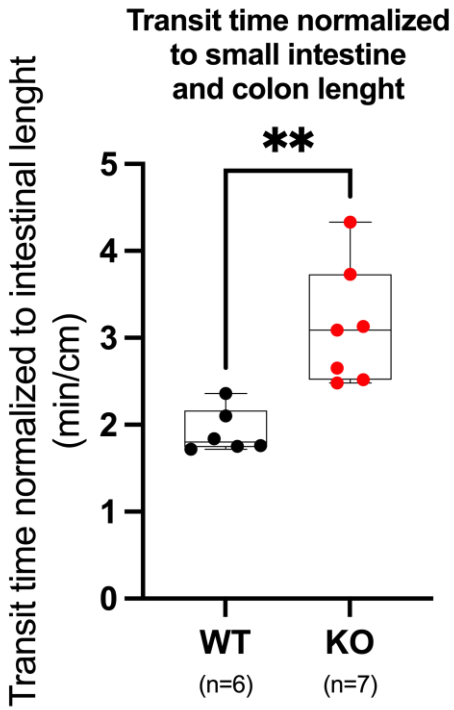
2026 : Étude de Borloz et al.

Alteration of cholinergic pathway in the enteric nervous system of a mouse model of Rett syndrome

Emilie Borloz [a], Camille de Combarieu [a], Léna Bourcin [a], Marie-Solenne Felix [a], Camille Fulachier [a], Bruno Mazet [b 1], Jean-Christophe Roux [a 1] Show more

Confirmation de l'augmentation du temps de transit chez la souris Mecp2-KO





Modèle adapté pour l'évaluation de traitements

MECP2 et Système Nerveux Entérique

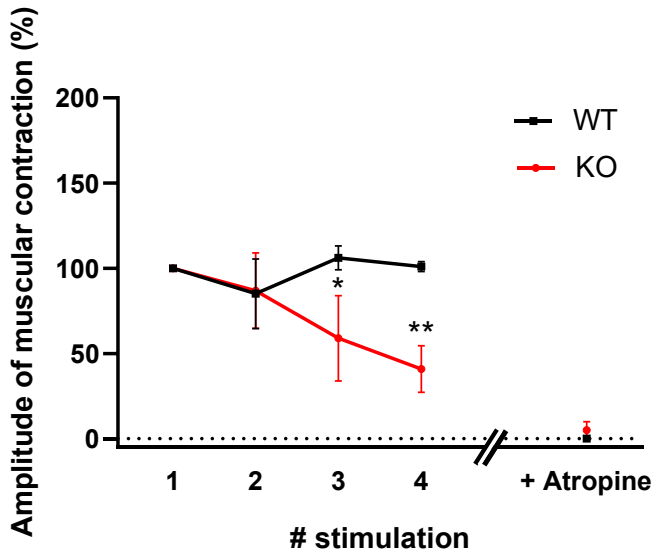
2026 : Étude de Borloz et al.

Alteration of cholinergic pathway in the enteric nervous system of a mouse model of Rett syndrome

Emilie Borloz [a], Camille de Combarieu [a], Léna Bourcin [a], Marie-Solenne Felix [a], Camille Fulachier [a], Bruno Mazet [b 1], Jean-Christophe Roux [a 1] Show more

Démontre l'existence d'un **déficit en Ach excitatrice dans le SNE des souris Mecp2-KO**

Lorsqu'on stimule les neurones du SNE, **la force de contraction des muscles de souris Mecp2-KO diminue rapidement** alors que celle des souris sauvages reste constante



Conclusion :

+ d'inhibition (NO) & - d'excitation (Ach)

Problèmes de contraction musculaire

Troubles digestifs et inflammation

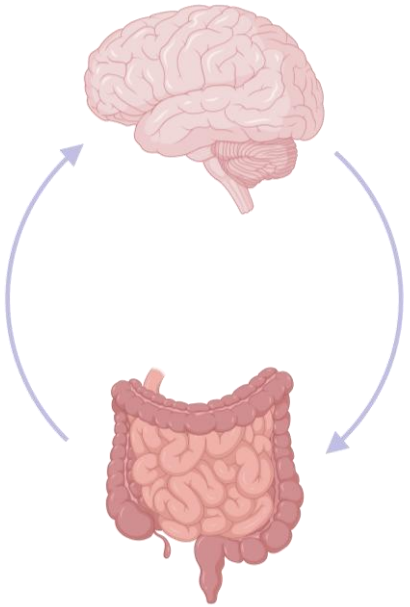
Depuis une dizaine d'années, plusieurs études mettent en évidence l'existence d'une **état inflammatoire subclinique** chez les patientes et les modèles animaux de RTT

Les symptômes digestifs observés chez les souris Mecp2-KO (principalement constipation) et la perturbation du microbiote sont également retrouvés chez des modèles animaux de maladies inflammatoires de l'intestin

Le système digestif est très sensible aux processus inflammatoires, qui pourraient participer aux symptômes observés

Troubles digestifs et inflammation

Axe cerveau-intestin

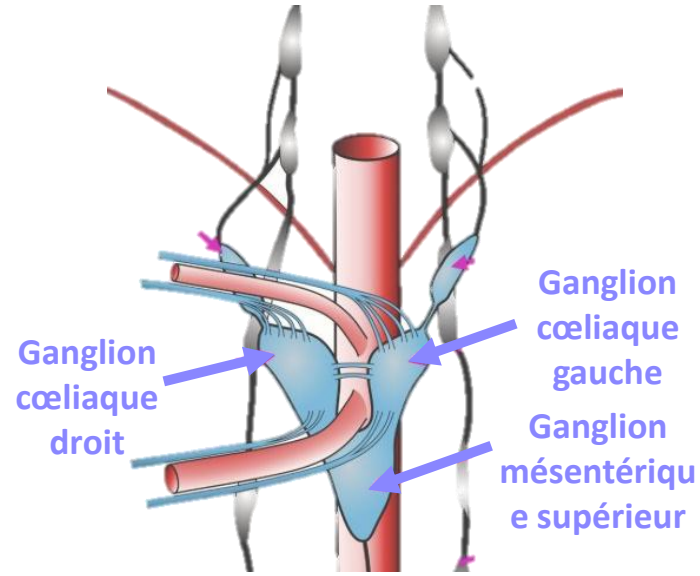


Le SNC et le SNE sont connectés,

entre autres via le

système nerveux sympathique

Ganglions Prévertébraux



Innervent le tube digestif et libèrent des catécholamines
(dopamine, adrénaline, noradrénaline)

Participent à la **régulation des processus inflammatoires**

*Nous supposons qu'il existe une **diminution de l'enzyme de synthèse des catécholamines** dans les neurones des GPV*

→ Pourrait conduire à une dérégulation des processus inflammatoires au niveau du tube digestif

Troubles digestifs et inflammation

Projet de recherche en cours

Évaluer les conséquences de l'absence de Mecp2 sur le transcriptome (niveaux d'expression des ARN) dans différentes régions du colon des souris (proximal, intermédiaire, distal)
Méthode : séquençage ARN

Évalué l'inflammation systémique en dosant les molécules inflammatoires dans le sang
Méthode : dosage ELISA

Évaluer l'inflammation digestive en dosant les niveaux de calprotectine fécale
Méthode : dosage ELISA

Étudier le niveau d'expression de l'enzyme de synthèse des catécholamines dans les ganglions prévertébraux
Méthode : marquages fluorescents

Étudier la densité d'innervation du colon par les ganglions prévertébraux
Méthode : marquages fluorescents

Perspectives thérapeutiques

Traitements actuels de la constipation : Hydratation et fibres si possible ; **macrogol/PEG** en première ligne fréquente ; autres laxatifs selon les besoins (hydroxyde de magnésium, suppositoires de glycérine ou bisacodyl)
→ Augmentation de la teneur en eau des selles

Approches envisageables :

- Cibler les récepteurs à la sérotonine 5-HT4 présent sur les neurones du SNE → stimule la libération d'acétylcholine → augmentation de l'activité motrice

- Cibler les récepteurs à la dopamine D2 → réduit l'inhibition → augmente l'activité cholinergique et la motricité

- Inhiber l'acétylcholineestérase (enzyme de dégradation de l'acétylcholine) → augmentation de l'acétylcholine disponible → stimulation de l'activité motrice

Limites : récepteurs également présents dans le cerveau → risque de déréguler d'autres fonctions

L'utilisation de ces approches va nécessité des tests chez la souris

Importance de l’évaluation des troubles digestifs

Essais précliniques chez la souris et essais de thérapie génique : inclut rarement l’évaluation des troubles digestifs

Caractéristique importante qui doit être prise en compte dans l’évaluation des traitements

Merci pour votre attention !

