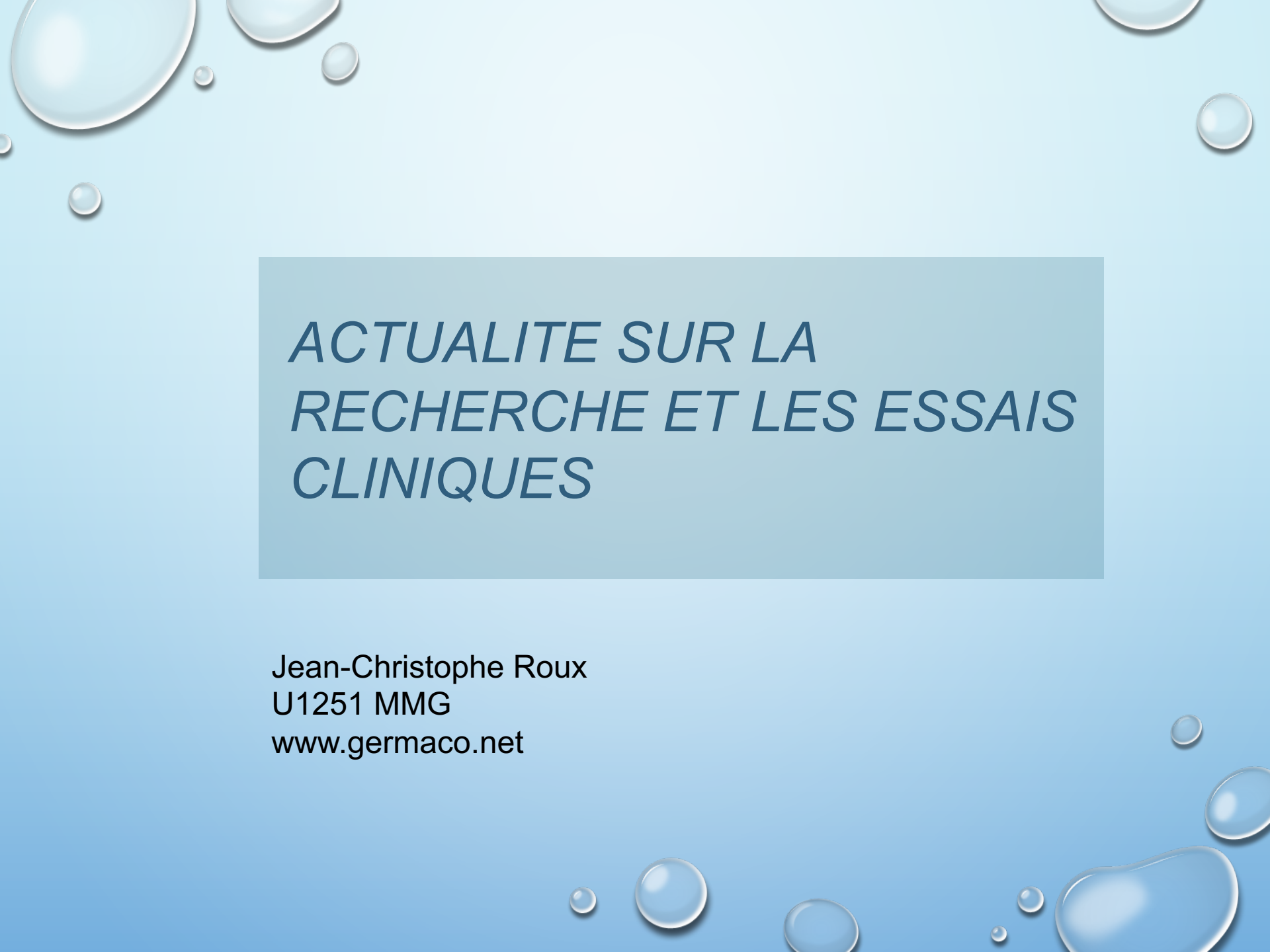


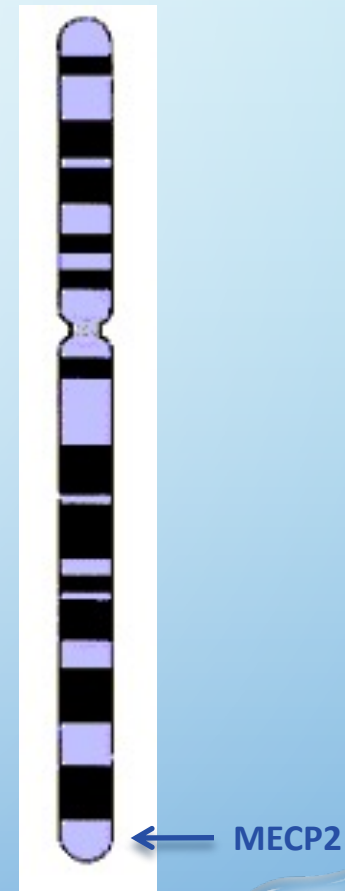
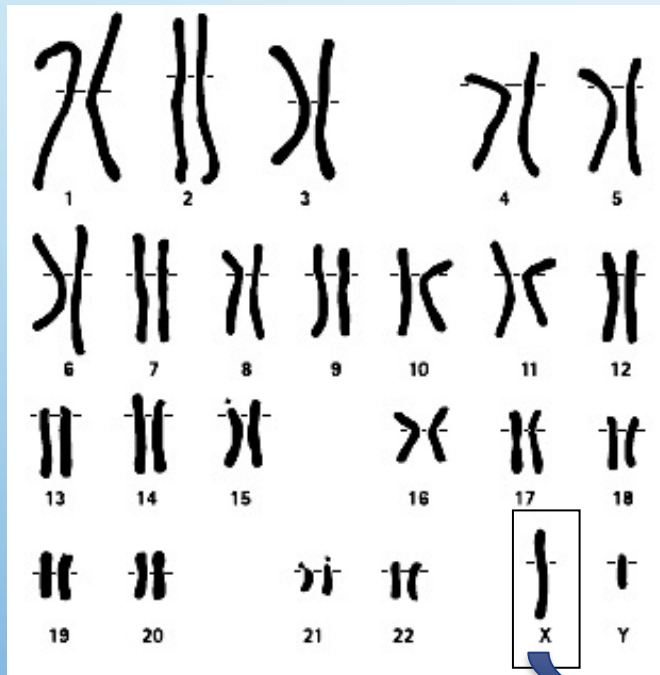


ACTUALITE SUR LA RECHERCHE ET LES ESSAIS CLINIQUES

Jean-Christophe Roux
U1251 MMG
www.germaco.net

Actualité sur la recherche dans le syndrome de Rett

- ❖ Le gène impliqué dans le syndrome de Rett a été identifié en 1999 par Huda Zoghbi (*Amir et al. 1999*).
- ❖ *MECP2 = Methyl CpG binding Protein 2*
- ❖ *Protéine excessivement abondante.*



Les "MECP2-pathies"

Pathologie	Incidence	France	Europe	Monde
RTT	1/15.000	50 / an	360 / an	8.600 / an
RM	1/6.000	120 / an	900 / an	21.500 / an

30.000 nouveaux cas de MECP2-pathie par an dans le monde

= 1 nouveau cas toutes les 20 minutes

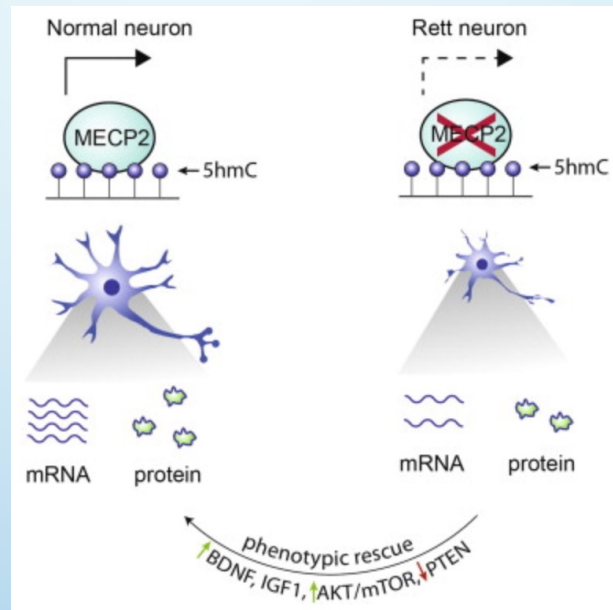
Mecp2 n'est pas un régulateur transcriptionnel standard

- ❖ La protéine Mecp2 est très abondante dans le système nerveux central (une des plus abondantes).
- ❖ Un facteur de transcription qui régule le fonctionnement d'une multitude de gènes.
- ❖ L'absence de Mecp2 est fortement préjudiciable au système nerveux central et plutôt après la naissance.
- ❖ L'absence de Mecp2 n'entraîne pas de mort cellulaire mais un problème de connexion et d'échange d'information entre les neurones.



Mutations dans MECP2 causent un grand nombre de pathologies neurologiques

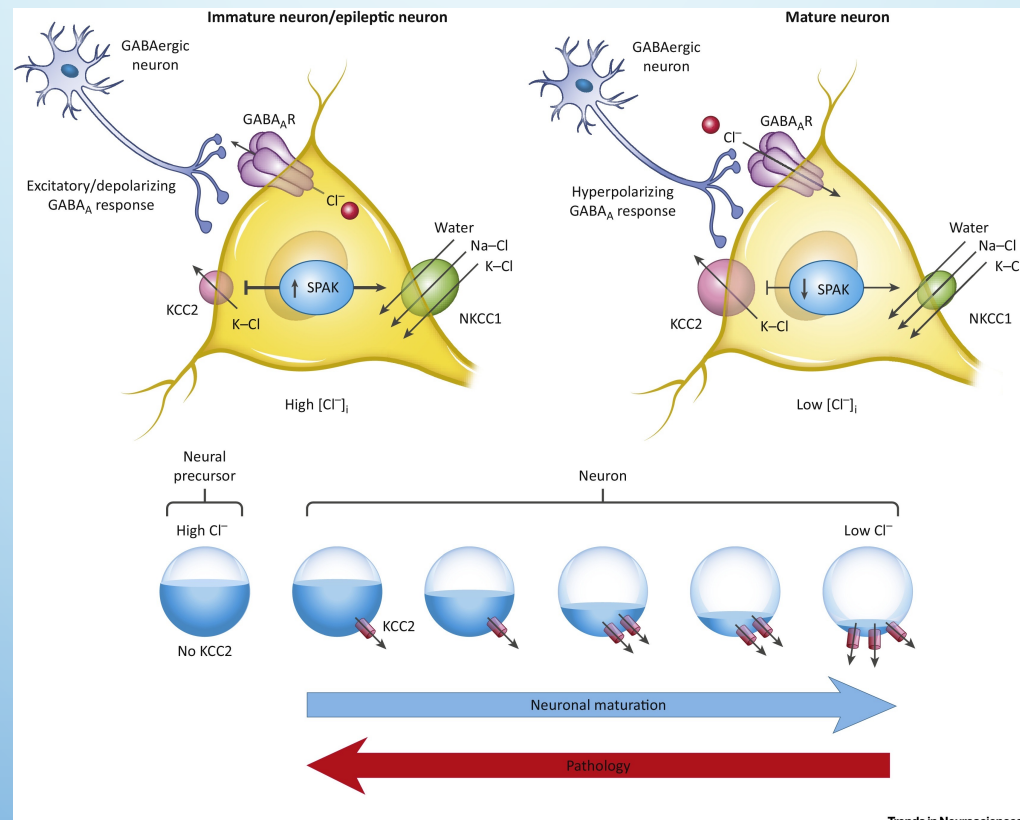
- ❖ La protéine Mecp2 est importante pour la maturation voir le verrouillage de la maturité des neurones.



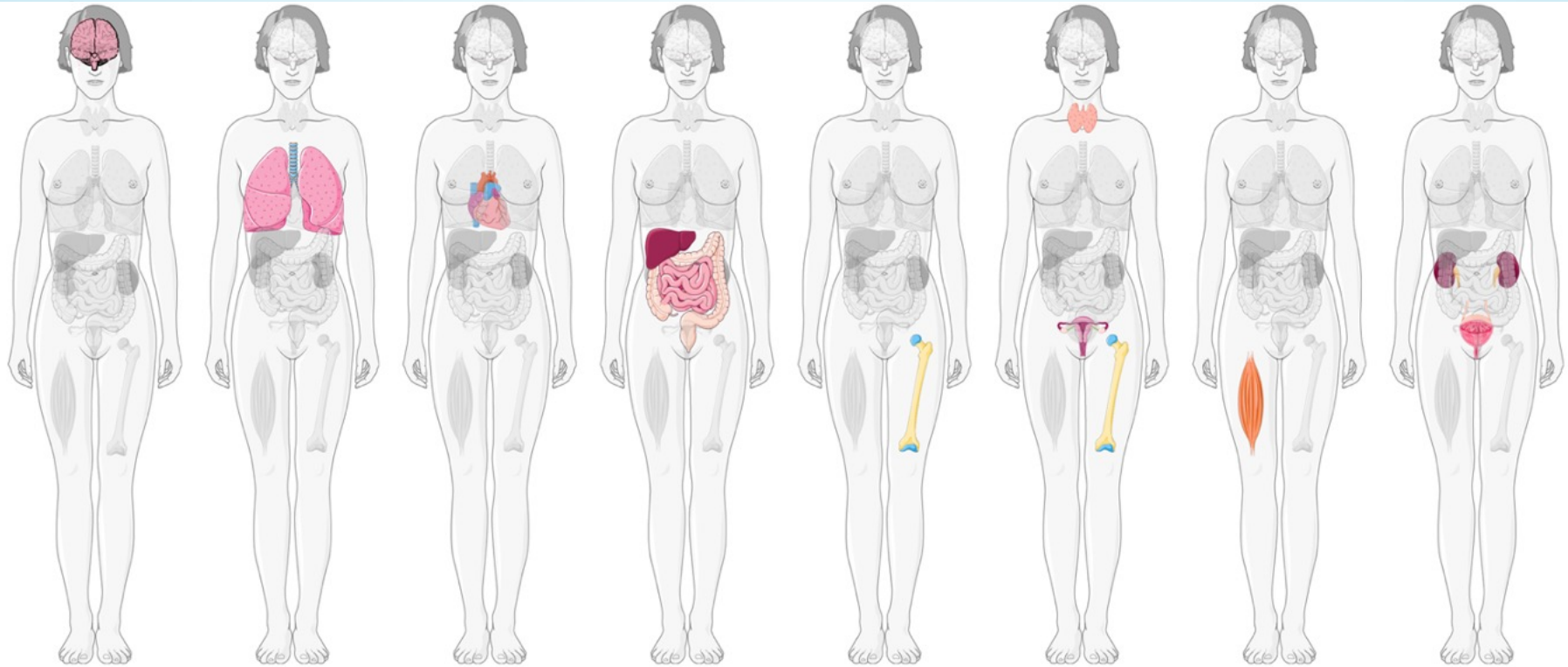
- ❖ Le mécanisme de maturation bloqué commence à être décrypté et des solutions thérapeutiques commencent à être envisagées.

Mutations dans MECP2 causent un grand nombre de pathologies neurologiques

- ❖ Le mécanisme de maturation bloqué commence à être décrypté et des solutions thérapeutiques commencent à être envisagées.



Mutations dans MECP2 causent un grand nombre de pathologies neurologiques même en dehors du cerveau.



Système nerveux central
Déficience intellectuelle
Épilepsie
Microcéphalie acquise

Système respiratoire
Hyperventilations
Apnées

Système cardio-vasculaire
Arythmies
Intervalle QT prolongé

Système digestif
Dysmotilité
Microbiote altéré
Problèmes hépatiques
Problèmes métaboliques

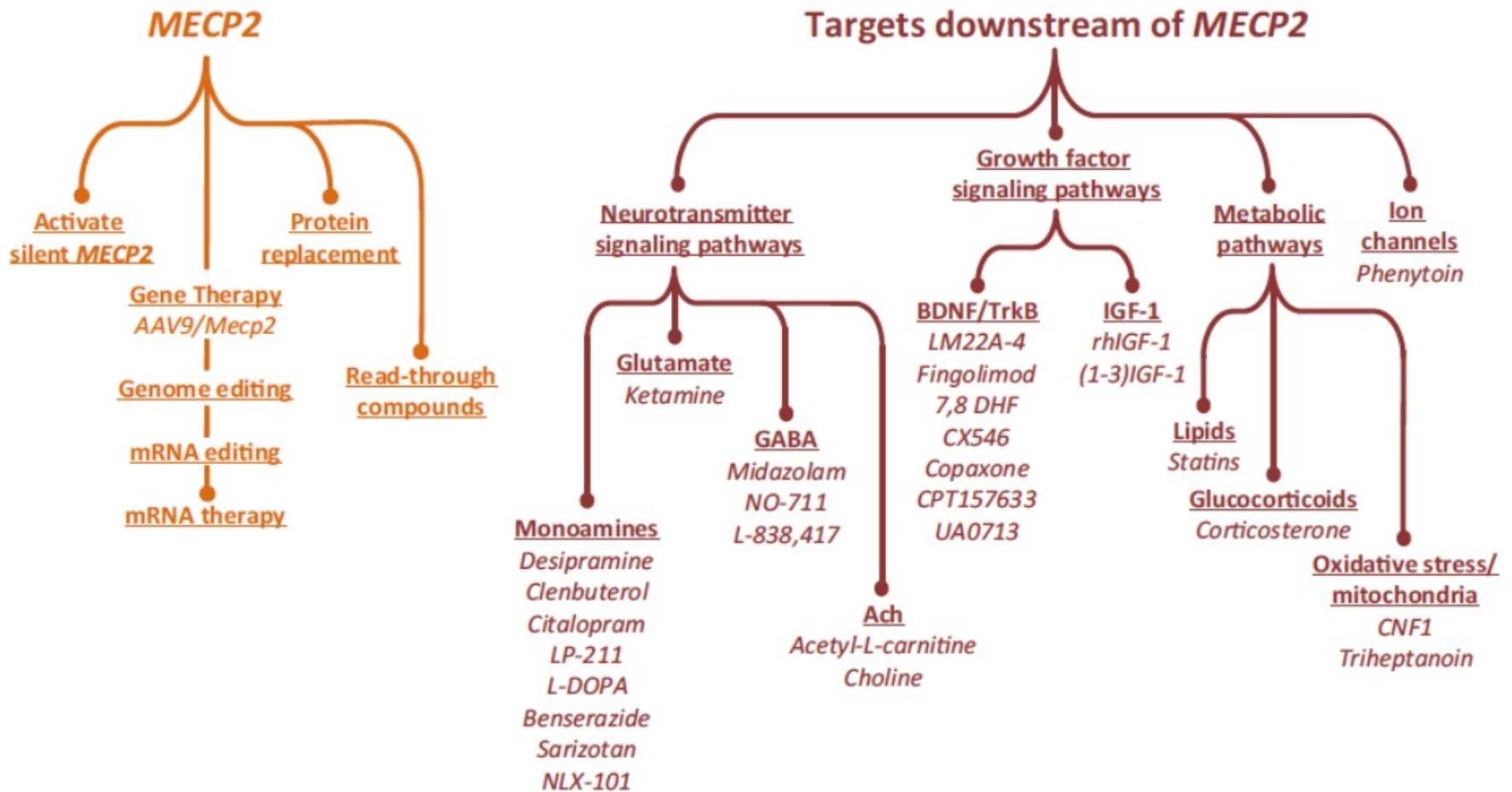
Système squelettique
Scoliose
Fractures

Système endocrinien
Porosité osseuse
Retard des 1^{ères} règles

Système musculaire
Hypotonie modérée
Atrophie musculaire

Système urinaire
Infection urinaire
Calculs rénaux
Rétention urinaire

Une recherche préclinique particulièrement dynamique



Les approches thérapeutiques dans le syndrome de Rett

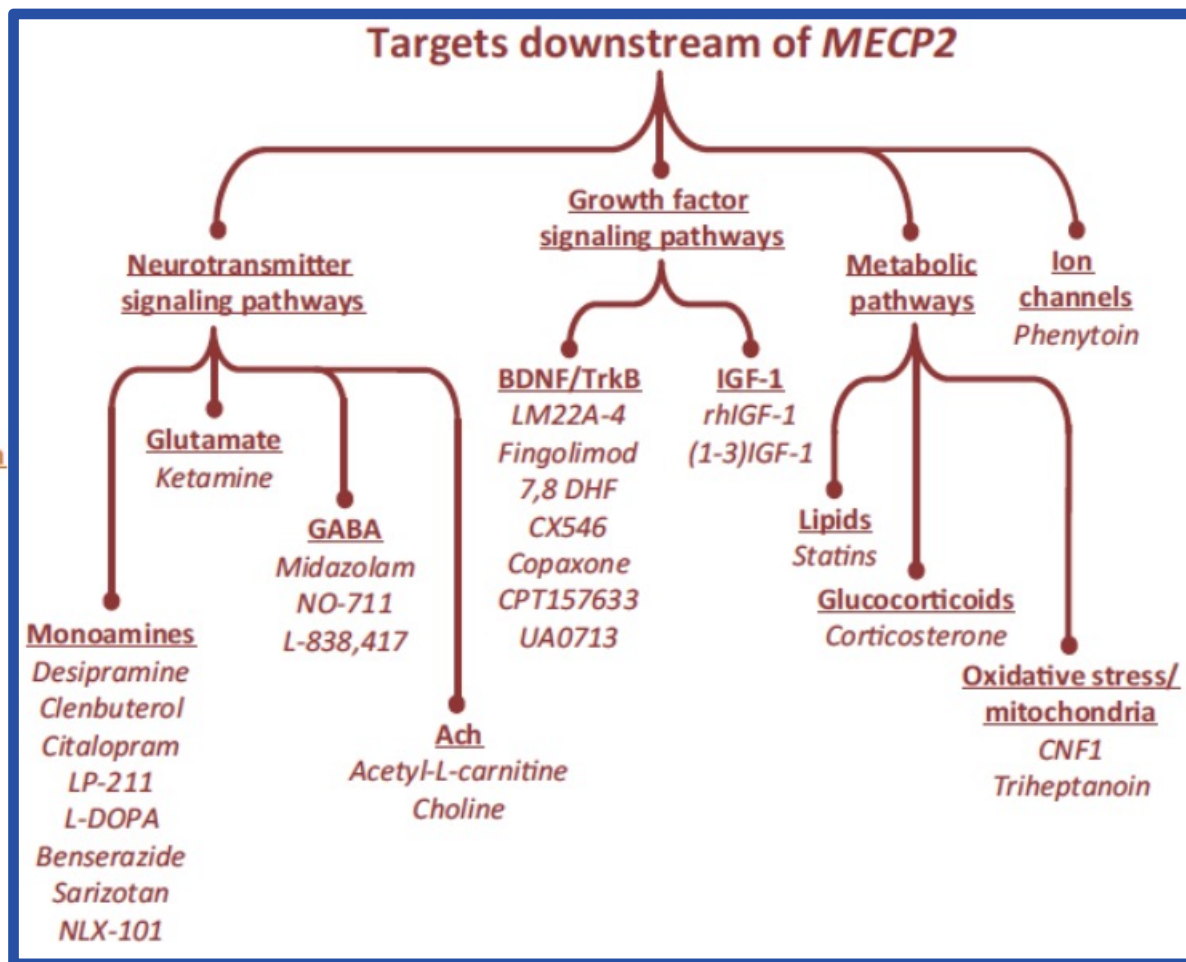
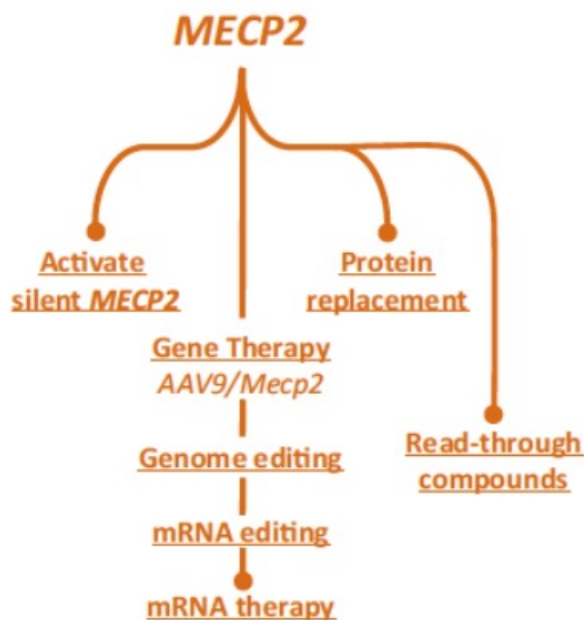
❖ Pharmacologie

à court et moyen-terme afin de traiter les conséquences

❖ Les thérapies alternatives: thérapie génique, translecture, réactivation du chromosome X

à long-terme afin de traiter les causes

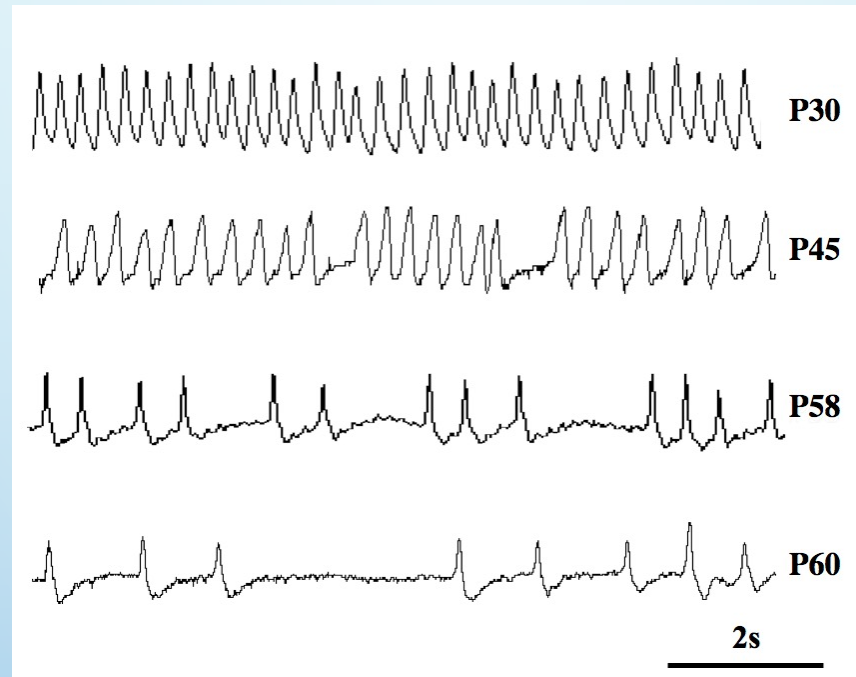
Pharmacologie dans le syndrome de Rett



Pharmacologie dans le syndrome de Rett

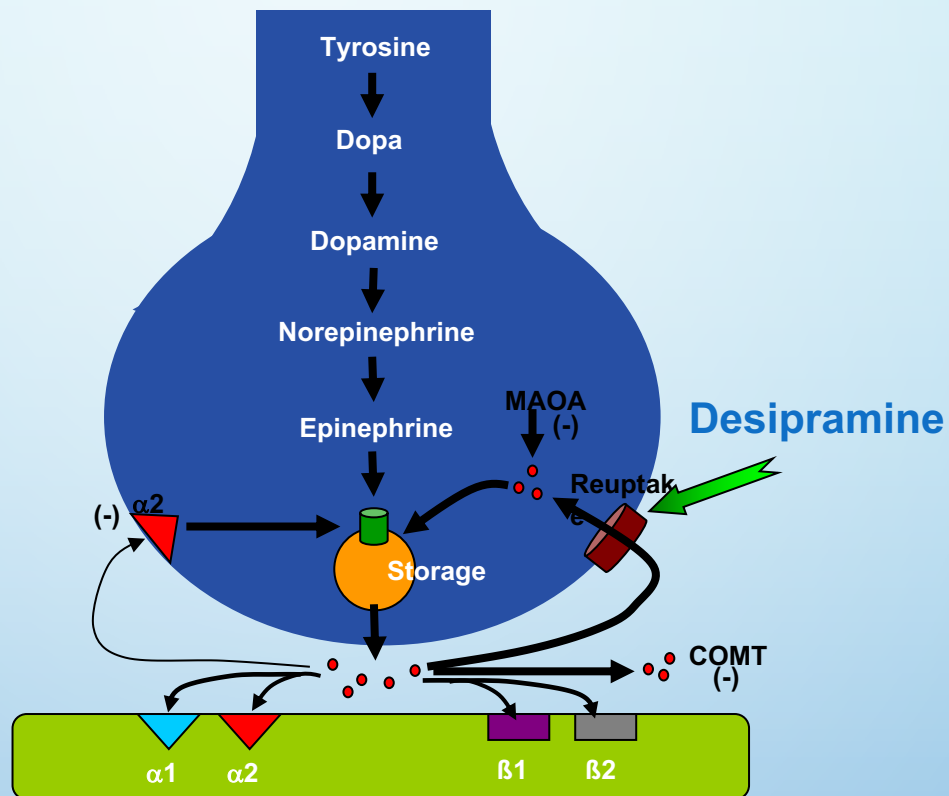
- ❖ Partir de troubles communs patients/modèles
- ❖ Etudier les déficits moléculaires et cellulaires conduisant aux troubles *in vivo*
- ❖ utiliser des agents pharmacologiques capables de corriger en partie les déficits initialement décrits.

Troubles respiratoires chez la souris Mecp2 déficiente



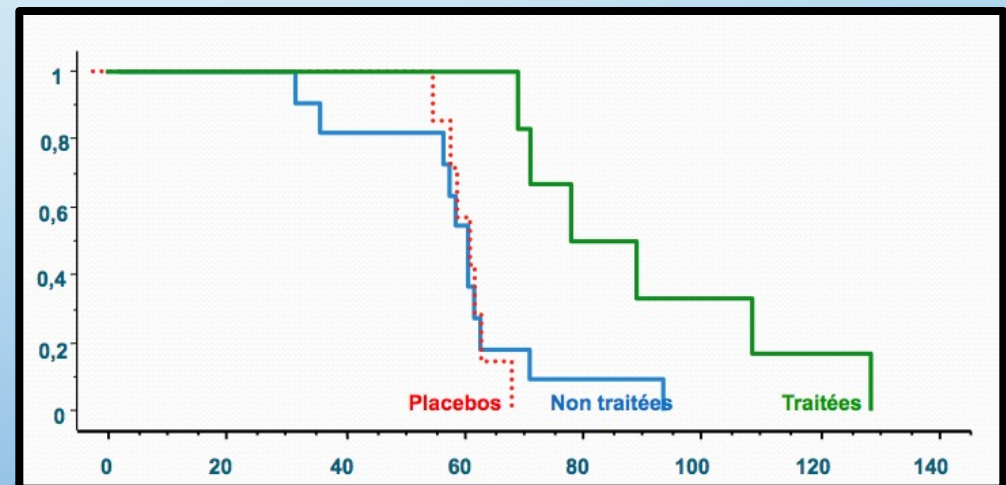
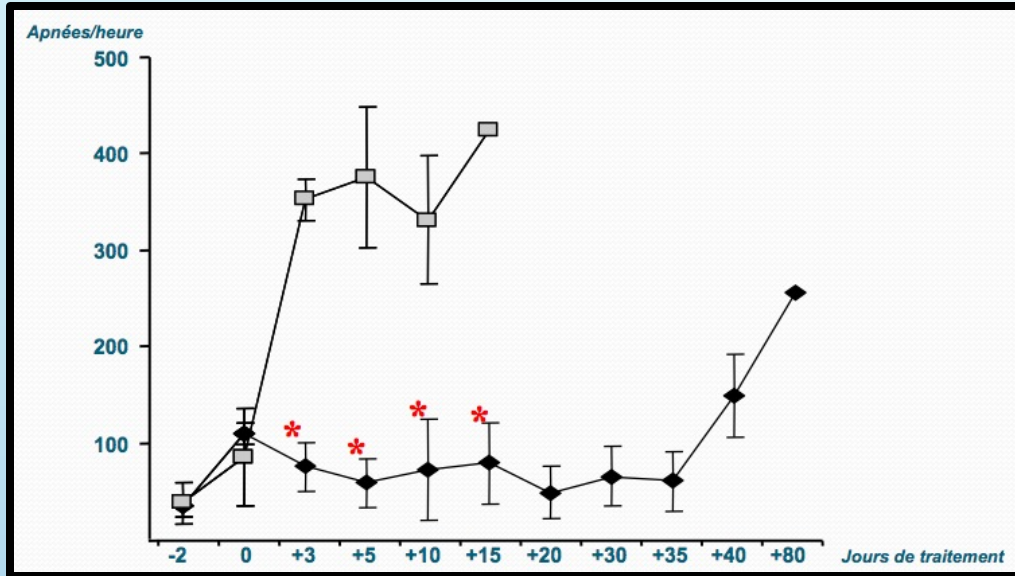
Des apnées sont détectées chez les jeunes souris modèles du syndrome de Rett. Ces apnées augmentent progressivement quand les souris vieillissent.

Déficits catécholaminergiques dans le cerveau des souris Mecp2 déficientes



Intérêt de la molécule: c'est le plus spécifique et elle a déjà été utilisé chez l'homme.

Etudes précliniques utilisant la désipramine



Mise en place de l'essais clinique

Un essai clinique de phase2 a commencé en France

Titre: « Pilot study of desipramine effects on neuro-vegetative parameters of children affected by Rett syndrome »

Promoteur: APHM

Responsable: Pr Josette Mancini (Neurologie pédiatrique)

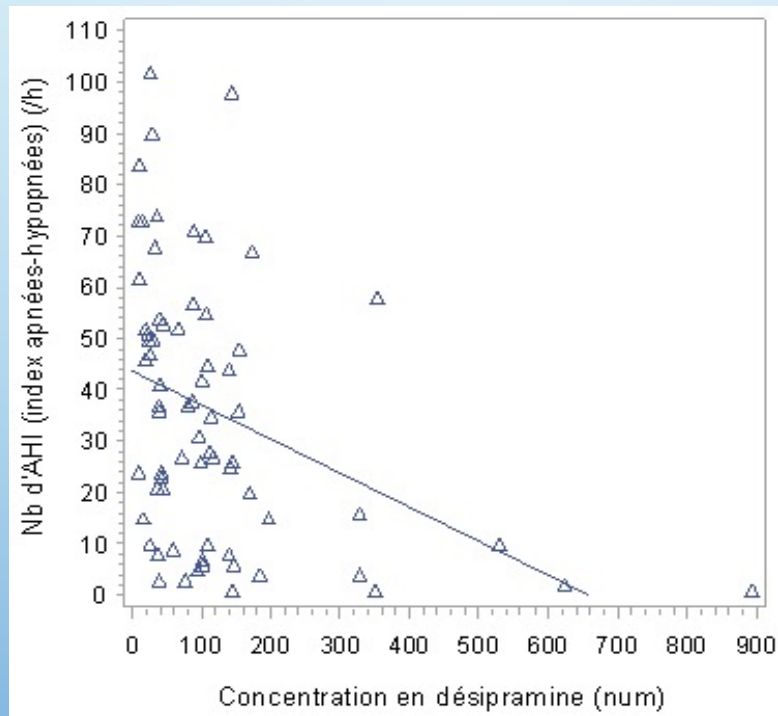
Comité-pilotage: Dr Villard, Dr Roux, Pr Blin, Pr Dubus

Protocole: 36 filles reparties dans 3 groupes (dose forte, dose faible, placebo)

Financement: Ministère de la Santé (500,000 euros)

Bilan de l'essai clinique

- ❖ La désipramine ne pourra pas être utilisée dans le syndrome de Rett (bénéfice/risque).
- ❖ Les filles Rett métabolisent très différemment la molécule.
- ❖ En revanche les filles qui « utilisent » le mieux la désipramine ont moins d'apnées



Mirtazapine



Le Dr Enrico Tongiorgi,
Université de Trieste,
Italie

Etude cliniques utilisant la Mirtazapine



Le Dr Enrico Tongiorgi,
Université de Trieste,
Italie

- ❖ 80 femmes atteintes du syndrome de Rett (âge moyen 23,1 ans).
- ❖ La moitié d'entre elles recevaient de la mirtazapine comme traitement pour l'anxiété, les troubles de l'humeur et le manque de sommeil.
- ❖ La gravité de la maladie a été mesurée à l'aide de l'échelle de gravité clinique de Rett (RCSS) et les performances motrices à l'aide de l'échelle d'évaluation du comportement moteur (MBAS), qui évalue également le comportement social et la fonction respiratoire.
- ❖ Le traitement par la mirtazapine a diminué l'irritabilité et l'agressivité, et a stoppé la détérioration des interactions sociales, ainsi que des fonctions motrices et respiratoires et le nombre de réveils nocturnes.

Etude cliniques utilisant la Triheptanoïne (UX007)

- ❖ UX007: huile incolore qui est décomposée dans le corps pour aider à alimenter des réactions chimiques spécifiques qui produisent de l'énergie (mitochondries).
- ❖ Rationnel: Le traitement par UX007 a amélioré la longévité, la fonction motrice et l'interaction sociale dans le modèle murin du syndrome de Rett amélioré également le dysfonctionnement métabolique.
- ❖ Essai clinique ouvert de 12 filles Rett de 5 à 18 ans (tout le monde reçoit le médicament) pour tester le UX007 pendant 6 mois.
- ❖ Critère d'inclusion: mutation avérée, troubles respiratoires et de la marche, crises épileptiques.
- ❖ L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la tolérabilité d'UX007 chez les personnes atteintes du syndrome de Rett.
- ❖ Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité d'UX007 pour améliorer la fréquence globale des crises convulsives, la dystonie et la respiration (étude en cours). Résultats attendus?



Dr Daniel
Tarquinio, Dr
clinique du
syndrome de Rett
à Atlanta,

?

<https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02696044>

Etude cliniques utilisant la Kétamine

- ❖ Kétamine: Sédation et l'anesthésie et plus récemment dépression.
- ❖ Rationnel: Des études menées par le Dr Katz ont montré que la kétamine à faible dose peut inverser les déficits de l'activité cérébrale chez les modèles murins du syndrome de Rett en lien avec des améliorations significatives des respiratoires.
- ❖ Essai clinique de phase 2 incluant 30 patientes avec 5 doses croissantes de kétamine et 1 groupe placebo.
- ❖ L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'effet de doses multiples de kétamine sur les anomalies respiratoires et la gravité clinique globale, ainsi que sur les anomalies EEG et les comportements répétitifs.



CASE
WESTERN
RESERVE
UNIVERSITY



David M. Katz, PhD,
Case Western
Reserve University &
Dan Sessler, MD,
Cleveland Clinic

?

Etude cliniques utilisant la Lovastatine (Mevacor)

- ❖ Lovastatine: médicament anti-cholestérol.
- ❖ Rationnel: La base scientifique de cet essai repose sur des expériences menées dans le laboratoire du Dr Monica Justice, qui a identifié la voie du cholestérol comme une piste potentielle pour améliorer les symptômes de Rett.
- ❖ Essai clinique de phase 2 ouvert (tout le monde reçoit le médicament) incluant 20 patientes Rett durant 4 mois
- ❖ L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'effet de la lovastatine sur la démarche, la fonction respiratoire, la cognition, l'EEG et la gravité de la maladie



Aleksandra Djukic, MD,
PhD Albert Einstein
College of Medicine,
Children's Hospital at
Montefiore

Etude cliniques utilisant la Fingolimod (FTY720)

❖ Essai clinique de Phase 2 (Bâle, Suisse)

6 filles de plus de 6 ans dans un essai ouvert de 24 mois.

Critère principal: sécurité et augmentation des taux de BDNF

Problème essai lourd avec 4 ponctions lombaires.

- ❖ Chez les enfants atteints de RS, le traitement par fingolimod était sûr. L'étude n'a pas fourni de preuves à l'appui d'un effet du fingolimod sur les mesures cliniques, de laboratoire et d'imagerie. Les niveaux de BDNF dans le LCR étaient associés aux scores cliniques, ce qui indique la nécessité d'évaluer plus avant son potentiel en tant que biomarqueur du RS. Ce résultat devrait être validé plus avant dans des groupes de patients indépendants.

Naegelin et al. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:19
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01655-7>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

**Fingolimod in children with Rett syndrome:
the FINGORETT study**

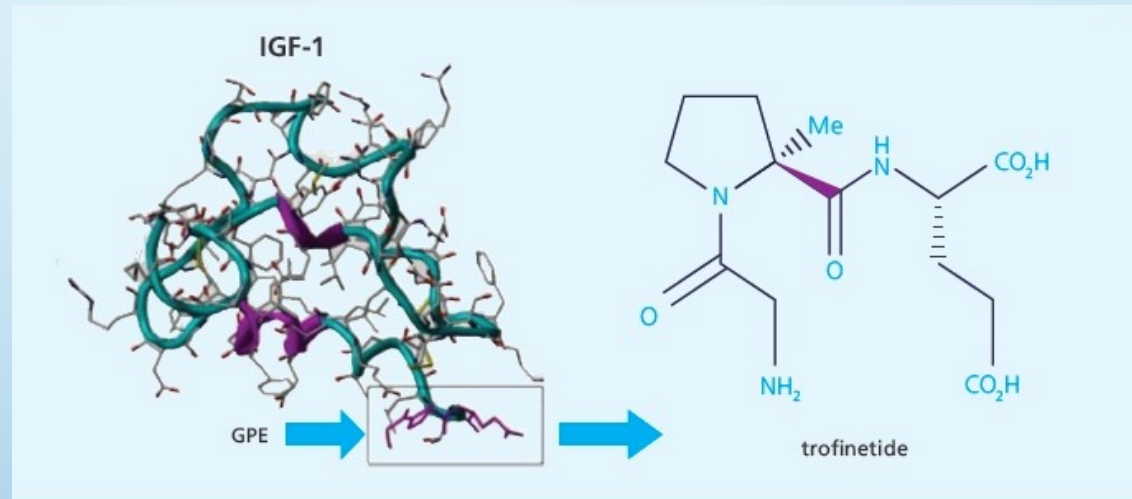


neuren

pharmaceuticals

Etude cliniques utilisant la Trofinetide (NNZ-2566)

- ❖ NNZ-2566 : Tripeptide (GPE) les 3 derniers. Molécule développée à l'origine contre les AVC, le fragile X et l'inflammation.



- ❖ Rationnel: Réduit la Neuroinflammation et le dysfonctionnement synaptique (augmente la connectivité)

Etude cliniques utilisant la Trofinetide (NNZ-2566)

- ❖ Première étude de phase 2 incluant 56 filles Rett de 16 à 45 ans double aveugle contre placebo: Une amélioration générale (mais très faible) a été observé dans les évaluations des cliniciens et des soignants en utilisant une échelle de sévérité.
- ❖ Les doses de trofinetide ont été bien tolérées chez les adolescentes et les femmes adultes atteintes du syndrome de Rett. L'efficacité du trofinetide à forte dose a été démontrée. Bien que cette étude ait eu une durée relativement courte chez un petit nombre de sujets à un stade avancé de la maladie, des tendances positives en matière d'efficacité à la dose élevée ont été observées.
- ❖ La FDA et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont toutes deux accordé la désignation de médicament orphelin à Neuren pour le NNZ 2566 dans le syndrome de Rett.



Etude cliniques utilisant le Sarizotan

Merck. C'est un composé spécifique pour des récepteurs de la sérotonine (5HT1A) ou de dopamine.

- ❖ Le sarizotan a déjà passé une phase 1 ne montrant pas d'effets indésirables. Le sarizotan cible les troubles respiratoires comme principal paramètre d'efficacité.
- ❖ Dans une études préclinique (souris), le sarizotan a démontré une amélioration importante de la respiration dans plusieurs modèles murins du syndrome de Rett.
- ❖ Essais clinique de phase 2. Dans le cadre de l'étude Stars, 129 patients souffrant de cette maladie génétique rare avaient été recrutés sur plusieurs continents et sur une durée de six mois pour recevoir des doses quotidiennes du médicament ou un placebo.
- ❖ Le traitement par sarizotan n'a pas réussi à réduire les épisodes d'apnée (arrêts respiratoires) pendant l'éveil par rapport à un placebo. En conséquence, Newron Pharmaceuticals a décidé de mettre fin au programme de développement du sarizotan.
- ❖ La société a déclaré qu'elle continuerait à travailler avec la communauté Rett pour partager les résultats de STARS et aider à mieux comprendre la maladie.



Cannabis et dérivé | THC versus Cannabidivarin

- ❖ Il existe des preuves concluantes sur les douleurs chroniques chez l'adulte, les nausées et les vomissement causés par la chimiothérapie. Contre les spasmes musculaires liés à la sclérose en plaques, des «preuves substantielles» indiquent que l'usage à court terme de préparations orales améliore les symptômes rapportés par les patients. Utilisé également en épilepsie.
- ❖ Efficacité et innocuité des médicaments à base d'extrait de Cannabis Sativa pour le **traitement de l'épilepsie** dans le syndrome de Rett (équipe brésilienne).



Cannabis et dérivé | THC versus Cannabidivarin

Bianca de Fillipis, Institut
Supérieur de la santé,
Rome



Neuropharmacology

Volume 140, 15 September 2018, Pages
121-129



Chronic treatment with the
phytocannabinoid Cannabidivarin (CBDV)
rescues behavioural alterations and brain
atrophy in a mouse model of Rett
syndrome

Daniele Vigli ^a, Livia Cosentino ^a, Carla Raggi ^b, Giovanni Laviola ^a, Marie
Woolley-Roberts ^c, Bianca De Filippis ^a  

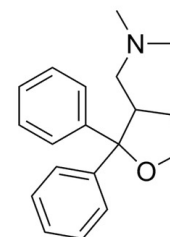
- ❖ Cette étude a évalué l'efficacité thérapeutique potentielle de la cannabidivarine, un phytocannabinoïde non psychotrope.
- ❖ Les résultats actuels soulignent pour la première fois l'efficacité de la cannabidivarine dans un modèle murin du syndrome de Rett.

?

Etude cliniques utilisant le Copaxone

- ❖ Approuvé pour le traitement de la sclérose en plaque
- ❖ Augmente les taux de BDNF, un facteur qui est profondément réduit chez les filles présentant un syndrome de Rett.
- ❖ Deux essais cliniques:
 - 1) 20 filles dans un essai ouvert (Alexandra Djukic, New York)
Amélioration de la marche et réduction des apnées
 - 2) 10 filles dans un essai ouvert (Bruria Ben Zeev, Tel Aviv)
Effets secondaires graves avec arrêt de l'essai.

Etude cliniques utilisant Anavex (blarcamesine)



H-Cl
Blarcamesine hydrochloride
Chemical Structure
CAS No. : 195615-84-0

- ❖ Muscarinique et Sigma 1 récepteur
- ❖ Le récepteur sigma-1, ou SIGMAR1, a été associé à l'adaptation des cellules nerveuses à l'expérience et aux blessures, et son activation pourrait servir à compenser les effets de troubles neurologiques tels que le syndrome de Rett. Les récepteurs Sigma-1 jouent un rôle en la mémoire et la reconnaissance

CANDIDATE	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
ANAVEX[®]2-73 (Blarcamesine)	ALZHEIMER'S DISEASE		AD ANAVEX [®] 2-73-AD-004	
	PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA	THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION FOR PARKINSON'S RESEARCH	ANAVEX [®] 2-73-PDD-001	
	*RETT SYNDROME	Rettsyndrome.org	EXCELLENCE ANAVEX [®] 2-73-RS-003	
	*RETT SYNDROME	Rettsyndrome.org	U.S. ANAVEX [®] 2-73-RS-001	Fast Track, Rare Pediatric, Orphan Drug (U.S./EU)
	*RETT SYNDROME	Rettsyndrome.org	AVATAR ANAVEX [®] 2-73-RS-002	
	*INFANTILE SPASMS			
	FRAGILE X	FRAXA		
	ANGELMAN'S	FAST		

Etude cliniques utilisant Anavex (blarcamesine)

- ❖ Phase 2 (31 filles)
- ❖ Les participants ont reçu une dose quotidienne de 5 mg d'Anavex (par voie orale) un placebo pendant sept semaines.
- ❖ 66,7 % ont vu une réduction statistiquement significative de plusieurs troubles caractéristiques du syndrome. Ces comportements comprennent l'humeur générale, l'anxiété, la respiration, les stéréotypies des mains.
- ❖ L'amélioration semble durable (plusieurs semaines après l'arrêt du traitement)
- ❖ Anavex (2-73) bénéficie actuellement de la désignation fast track, de la désignation de maladie pédiatrique rare et de la désignation de médicament orphelin de la FDA pour le traitement du syndrome de Rett.
- ❖ L'essai de phase 2 AVATAR (NCT03941444) continue de recruter des femmes atteintes du syndrome de Rett en Australie et au Royaume-Uni, et l'essai de phase 2/3 EXCELLENCE (NCT04304482) chez des filles atteintes du syndrome de Rett, âgées de 5 à 18 ans.