

*"Leurs yeux parlent, je suis sûr qu'elles comprennent tout mais elles ne peuvent rien faire de cette compréhension. Elles sont sensibles à l'amour, il existe bien des mystères, l'un d'entre eux se trouve dans leurs yeux"* Andreas Rett

## Edit



### des membres du conseil d'administration

L'AFSR fête cette année ses 25 ans. Un quart de siècle de combat, de non-renoncement et de motivation pour une cause commune et 400 familles touchées.

Rappelons que l'AFSR est une association de parents d'enfants atteints d'une maladie rare gérée par 16 membres bénévolement motivés. Nous défendons des projets d'envergure nationale et mettons de notre temps, à disposition des familles, des professionnels et des institutions, en oubliant de le compter.

Nous sommes reconnus comme une association précurseur dans les maladies rares ; notre organisation et nos compétences en font une référence au sein de la communauté scientifique et nous sommes une des associations fondatrices de l'Alliance des Maladies Rares et du Rett Syndrome Europe.

Des délégués régionaux sont présents pour vous accompagner dans vos questionnements au quotidien, ils sont aussi présents dans des instances locales représentatives. Ils peuvent compter sur Stéphanie Renaud pour les seconder et Véronique Neyret, notre salariée, toujours à l'écoute des parents.

Pour autant, nous sommes conscients de nos limites et de nos failles, et regrettions de ne pas pouvoir être plus réactifs sur tous

les fronts. Sensibles au fait que nous ne pouvons pas être partout et que nous ne pouvons pas tout faire, nous devons donc prioriser nos actions. Et même si notre mobilisation est au maximum de nos capacités, nous aimerions également rappeler que nous sommes tous, aussi et avant tout, parents, comme vous.

Bien sûr notre cause est commune à la vôtre : la connaissance et la reconnaissance du syndrome de Rett, le financement de la recherche, la défense de la cause du polyhandicap, la reconnaissance et le soutien aux aidants familiaux.

Mais nous déplorons que certaines familles se détournent de notre cause commune, critiquent trop facilement notre fonctionnement et/ou pensent qu'à l'AFSR : « Tout roule tout seul... »

D'ici quelques mois, nous serons quelques uns à quitter le navire pour voguer vers de nouveaux projets, toujours aux côtés de l'AFSR évidemment : Il n'y aura donc plus personne pour organiser les journées d'infos, ces journées de rencontres nationales où tout le monde aime à se retrouver.

Il n'y aura plus de rédactrices pour notre *Rett info* et *Rett gazette* si convoitées ; comment allons-nous communiquer alors ?

Enfin, il n'y aura plus de responsables pour la recherche de fonds, pour la communication, ni aux commandes des conseils médical et paramédical...

Il est donc temps de vous réveiller et de penser que 400 familles ont besoin de vous

car notre cause est belle et grande. La route est encore longue et nous avons, plus que jamais, besoin de VOUS.

**L'AFSR c'est nous, c'est VOUS ! Elle est l'affaire de tous, reste à savoir ce que vous souhaitez qu'elle devienne demain... On vous attend... vite.**

**Merci**





# Est-ce que tout baigne dans l'huile ?

Depuis quelques mois, une grande excitation s'est répandue au sein des associations de familles de malades atteints de syndrome de Rett (RTT), suite à la publication de plusieurs articles issus des mêmes équipes rapportant une « efficacité » de l'huile de poisson comme « traitement » pour le syndrome de Rett. A l'évidence, il s'agit d'une réaction normale d'une population si un traitement efficace est proposé. Mais qu'en est-il vraiment ? L'huile de poisson peut-elle réellement améliorer les signes cliniques du syndrome de Rett ? Quel crédit peut-on accorder à ces récentes affirmations ? Quels sont les éléments objectifs qui permettent de mesurer l'efficacité de ce « traitement » ?

Toute l'histoire repose sur trois articles publiés en 2011 et 2012. Nous allons donc vous expliquer, ici, les résultats qui ont été obtenus (tels qu'ils ont été publiés) et ce que l'on peut en conclure en l'état actuel de nos connaissances, en toute objectivité.

Le premier article a été publié en 2011 dans une revue de chimie relativement confidentielle (*Redox Report*). Curieusement, il est dédié au chanteur professionnel Mattéo Setti pour sa « précieuse collaboration ». Il s'agit d'un travail collaboratif associant quatre équipes, sous la responsabilité de Joussef Hayek, neuropédiatre à Sienne en Italie. Le travail repose sur l'affirmation que le stress oxydatif est important pour la pathogenèse du syndrome de Rett. Ce type de stress est une agression qui subissent les cellules suite à la production de petites molécules très nocives pour les cellules que l'on appelle les *espèces réactives de l'oxygène* (ROS, en anglais). Etant donné que nous respirons de l'oxygène et que nos cellules en ont besoin, tous les êtres vivants qui utilisent l'oxygène sont inévitablement soumis à ce type de stress (un peu comme de la rouille sur des éléments oxydés, qui se forme suite au contact avec l'oxygène !). Heureusement, les cellules sont capables de traiter ce problème et d'en atténuer les conséquences avec plusieurs systèmes de « nettoyage » des ROS. Les auteurs de ce travail ont mesuré les taux de deux marqueurs du stress oxydatif et ont tenté d'expliquer (nous citons) : « *l'histoire naturelle, les corrélations génotype-phénotype et l'hétérogénéité clinique du syndrome de Rett ainsi que l'utilité de ces marqueurs pour mesurer l'efficacité d'une supplémentation alimentaire en acide gras omega-3 poly-insaturés* ». Ce travail pionnier, bien qu'expertisé et édité, souffre de nombreux problèmes méthodologiques limitant considérablement l'impact des résultats obtenus.

Les principaux problèmes sont :

1 - l'étude a été menée sur une population très hétérogène de filles malades, d'âge variable et présentant des mutations dans des

**Docteur Agnès Linglart  
Docteur Nadia Bahi-Buisson  
Docteur Anne Rothenbuhler  
Elisabeth Célestin**

*L'ostéoprotégérine est une protéine qui sert à empêcher la déminéralisation osseuse ; elle est fabriquée par les cellules et circule dans le sang. Des études très récentes menées par le Dr Thierry Bienvenu sur des cellules ont montré que les cellules des jeunes filles présentant un syndrome de Rett fabriquaient moins d'ostéoprotégérine que les cellules normales.*

*Nous savons que les enfants atteints de handicap moteur sévère ont souvent une déminéralisation osseuse (ou ostéoporose) liée à leur immobilité, aux problèmes d'alimentation et aux traitements contre les crises convulsives. Les jeunes filles avec un syndrome de Rett semblent cependant avoir plus souvent une ostéoporose que les autres enfants handicapés, y compris celles qui marchent.*

*Certaines jeunes filles Rett ont récemment participé à l'enquête qui a confirmé la fréquence de l'ostéoporose et des fractures chez ces jeunes filles et qui a permis d'engager l'étude actuelle : « Ostéoporose du syndrome de Rett : compréhension des mécanismes et identification de biomarqueurs » - OSRETT et à laquelle nous proposons de faire participer votre fille, afin de mieux comprendre le mécanisme de la déminéralisation osseuse chez les jeunes filles et les femmes atteintes du syndrome de Rett.*



gènes distincts. Le groupe rassemble ainsi des cas typiques ou atypiques, âgées de 18 mois à 32 ans avec une mutation dans MECP2, dans CDKL5 (de 4 à 14 ans) ou dans FOXG1 (de 4 à 20 ans) ;

2 - l'étude a été réduite aux cas porteurs des 9 mutations les plus fréquentes et aux grandes délétions du gène MECP2. Un groupe contrôle de 44 filles a été inclus dans l'étude. Une cohorte de 21 filles RTT a été supplémentée par les oméga-3 pendant 12 mois et une cohorte contrôle de 21 filles RTT non supplémentée utilisée comme contrôle ;

3 - la structure de l'essai est biaisée puisqu'il s'agit d'un essai ouvert. Les auteurs eux-mêmes disent qu'il faudrait faire un essai randomisé et contrôlé, ce qui équivaut à reconnaître que leur essai n'est pas adapté ;

4 - la dose utilisée varie du simple au double (20 à 40 mg/kg/jour). Pourquoi ? Ce n'est pas expliqué dans l'article ;

5 - la « sévérité clinique » dans les différents cas a été mesurée en utilisant une grille non explicitée. On ne sait donc pas comment a

été évaluée la sévérité clinique (ou les améliorations éventuelles), ni par qui ? C'est un problème majeur pour estimer la validité des résultats obtenus.

Ainsi, dans ce travail, des progrès qualifiés de « majeurs » ont été observés dans plusieurs domaines sans qu'aucune explication ne soit donnée sur la façon dont cette amélioration a été mesurée. La sévérité est estimée avec un score, qui s'améliore de « 25 à 30 % », sans que là non plus, des détails ne soient donnés. Les auteurs se justifient en disant que si les marqueurs du stress sont différents chez certains groupes de filles RTT, c'est que ces marqueurs expliquent la sévérité du RTT !

Mais ils ne le démontrent pas et leurs données ne permettent pas de dire cela. On ignore quels contrôles sont utilisés, quelle est la situation dans d'autres pathologies, s'il y a la moindre spécificité pour le syndrome de Rett ? Tout l'article repose sur des corrélations. Il n'y a aucune démonstration d'une relation directe entre les paramètres mesurés et la sévérité clinique du syndrome de Rett,

même si les auteurs affirment le contraire. La variation des *marqueurs* du stress oxydant est multipliée jusqu'à 4 fois entre deux mutations d'un même type situées l'une à côté de l'autre (p.R255X et p.R294X par exemple) pour lesquelles rien n'indique qu'il y ait la moindre différence clinique...

L'hypoxie chronique peut provoquer une augmentation des marqueurs de stress, et cela n'a rien à voir avec une mutation dans le gène MECP2. Etablir des corrélations avec le type de mutation par exemple, n'a donc aucun sens dans ce contexte. Peut-être et probablement que les variations observées dépendent de la qualité de l'oxygénéation des filles, et pas du tout de leur mutation ? Les auteurs eux-mêmes mentionnent que l'on sait depuis quinze ans qu'une hypoxie chronique (qui se retrouve dans beaucoup de pathologies, dont le syndrome de Rett) peut entraîner une hausse de certains marqueurs du stress oxydant. Il n'y a donc là rien de spécifique au syndrome de Rett.

## PROPOSITION DE PARTICIPATION À LA RECHERCHE

### « Ostéoporose du syndrome de Rett : compréhension des mécanismes et identification de biomarqueurs »

Cette participation comprendra une seule visite, sur une journée à Paris, avec un des médecins de l'étude. Lors de cette visite :

- nous vous demanderons de répondre à un questionnaire afin d'évaluer chez votre fille les apports en calcium et en vitamine D, les fractures éventuelles ainsi que ses traitements (anciens et actuels). Ce questionnaire vous demandera une vingtaine de minutes ;

- une mesure de la densité osseuse sera effectuée chez votre fille par une technique qui s'appelle l'absorptiométrie ; cette technique ne prend que quelques minutes et délivre moins de rayons qu'une radiographie et aura lieu à l'hôpital Necker (nous nous chargeons du transfert) ; elle est beaucoup plus précise et fiable que la radiographie de main qui avait été effectuée lors de l'enquête préliminaire et permet de donner une mesure quantitative précise du degré de déminéralisation osseuse ;

- une radiographie de rachis sera également effectuée chez votre fille afin de regarder s'il y a un retentissement sur la colonne vertébrale de la déminéralisation osseuse ; si vous avez une

radiographie du dos récente (moins de 6 mois), vous pouvez l'apporter et nous n'aurons pas besoin de la refaire.

- vous rencontrerez un médecin qui examinera votre fille pour évaluer le risque de fracture et sa capacité à marcher ;

- vous rencontrerez une diététicienne qui vous posera des questions pour évaluer les apports en calcium et en calories de votre fille ;

- une prise de sang et un recueil d'urines seront également réalisés pour doser le taux d'ostéoprotégérine sanguin et mesurer dans le sang et les urines, le taux des facteurs importants pour l'os tels que le calcium et le phosphore. L'échantillon d'urines pourra être apporté le jour de la visite ou fait sur place. Si vous apportez les urines, il faut les garder dans un flacon au frigo et les apporter.

Du fait des contraintes techniques, et afin d'obtenir des résultats de bonne qualité, les densitométries doivent être faites sur le même appareil pour toutes les jeunes filles. Cela explique la nécessité de venir en région parisienne.

Nous comparerons chez toutes les patientes, les

taux sanguins d'ostéoprotégérine et l'importance de la déminéralisation osseuse.

La participation de votre fille à cette recherche biomédicale n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux qui existent dans le suivi habituel de cette maladie. Les frais des examens et du transport de votre fille et de son accompagnant sont pris en charge et l'AFSR propose également d'aider à organiser la visite si besoin.

Nous espérons par cette recherche évaluer la fréquence de l'ostéoporose chez les jeunes filles et les femmes atteintes du syndrome de Rett, mieux comprendre le mécanisme de cette ostéoporose et si possible identifier des moyens adaptés de prévention ou de traitement de cette ostéoporose.

Si, avant de prendre votre décision, vous avez des questions particulières sur ce protocole, ou si vous souhaitez que votre fille y participe, n'hésitez pas à joindre le Dr Linglart (agnes.linglart@bct.aphp.fr), qui est le médecin coordinateur en charge de cette étude.



Il est possible que les oméga-3 réduisent les taux de marqueurs du stress. Mais peut-on dire qu'ils améliorent les signes cliniques du syndrome de Rett ? Ce n'est pas possible d'après les données présentées dans cet article. La discussion est très confuse et tente de prouver absolument que les oméga-3 ont un impact direct sur le syndrome de Rett. L'effet « bénéfique » supposé pourrait passer, pour les auteurs, par une « régénération » (sic !) de membranes neuronales abîmées... mais aucune « membrane neuronale abîmée » n'a été décrite dans le RTT (ni chez l'Homme, ni chez la souris d'ailleurs) !

Les auteurs concluent en disant que les effets doivent être correctement évalués « dans le futur » (ce qui suggère qu'ils ne le sont pas dans cette étude !).

Le deuxième article a été publié en 2012 dans la revue *Genes and Nutrition* (Impact factor 2,507). A première vue, l'essai semble mieux organisé puisqu'il s'agit d'un essai « randomisé » (répartition au hasard des patientes), chez 20 filles atteintes de syndrome de Rett (au stade I, selon les auteurs) entre un traitement de 6 mois par l'huile de poisson ou bien aucun traitement. Les problèmes apparaissent assez tôt avec le choix de la dose utilisée qui a été choisie sur « l'intuition » (sic !) de l'un des médecins impliqués ! En l'occurrence, il s'agit là d'une dose 7 fois plus importante que dans le premier article ! Il ne s'agit pas d'un essai en double aveugle même s'il est randomisé, et le médecin est donc au courant des patientes traitées ou pas. L'essai est donc biaisé et les auteurs s'expliquent en disant que :

1 - la phase I dure peu de temps et donc qu'il n'était pas possible de « croiser » les groupes, 2 - faire un groupe placebo n'était pas « éthique ». Ces deux arguments ne sont pas recevables. La supplémentation par les oméga-3 est simple et il aurait été possible de croiser les groupes. Par ailleurs, la question éthique ne semble pas être un élément critique car s'ils voulaient vraiment être éthiques, ils auraient justement croisé les groupes pour donner le traitement à toutes !

L'introduction contient un nombre important d'approximations et d'erreurs, par exemple en disant que MeCP2 a un « rôle critique dans la méthylation de l'ADN », ce qui n'est bien sûr pas le cas...

Là encore, on ne sait pas précisément comment et par qui l'évaluation clinique a été effectuée, avant et après le « traitement » par l'huile de poisson.

C'est pour cet article que le « fameux » clip vidéo montrant l'amélioration observée chez une fille a été produit. Si on lit bien le tableau présentant les différents signes cliniques avant et après « traitement », on constate qu'il n'a

aucun effet du traitement sur la croissance (l'inverse était indiqué dans l'article précédent !), la microcéphalie, la scoliose, les troubles de la fonction autonome, les stéréotypies ou l'épilepsie.

Les auteurs écrivent « *on doit toujours se souvenir qu'une association n'est pas une preuve de causalité et nos résultats ne démontrent pas qu'une supplémentation par les oméga-3 soit un traitement pour le syndrome de Rett* ». Nous sommes bien d'accord avec eux.

Le troisième article décrit des modifications majeures dans la membrane des globules rouges chez les filles atteintes de syndrome de Rett (publication dans *Biochimica et Biophysica Acta* en 2012). Le stress oxydant peut provoquer des anomalies des globules rouges. La même équipe de chercheurs et de cliniciens a donc voulu savoir si les globules rouges sont normaux ou pas chez les filles RTT. L'étude repose sur 12 filles RTT (de moins en moins de cas au fil des articles, donc, bien que l'on comprenne qu'il s'agit toujours de la même population, pourquoi des cas ont-ils été enlevés ?), âgées de 2 à 34 ans, traitées pendant 6 ou 12 mois par un mélange d'oméga-3. Là encore, la dose varie du simple au double et le groupe de patientes semble très peu homogène : 4 filles marchantes sur 12, 7 filles sans épilepsie sur 12, des mutations de différents types, toutes avec des difficultés respiratoires (*voir plus haut les commentaires sur les marqueurs du stress oxydant en cas d'hypoxie*). L'analyse de la morphologie des globules rouges montre de façon surprenante 95 % de globules rouges anormaux ! Ces chiffres sont tellement incroyables que l'un d'entre nous (Laurent Villard) a collecté des résultats sur une population indépendante de patientes pour tenter de confirmer ces résultats. Pour l'instant, les résultats ne semblent pas se confirmer, mais il faut augmenter le nombre d'échantillons analysés.

En résumé, ces trois études, deux cliniques et une plus fondamentale, souffrent de problèmes méthodologiques majeurs et ne permettent pas, en l'état, de tirer des conclusions utiles en terme de prise en charge des patientes atteintes de syndrome de Rett. Il faut donc rester très prudent et ne pas oublier qu'en toute chose « *il faut modération garder* ». Ces conclusions méritent toutefois d'être vérifiées, infirmées ou confirmées, par des approches plus rigoureuses sur le plan méthodologique.

## Et dans l'alimentation de nos enfants, que faire ?

On trouve aujourd'hui beaucoup de produits alimentaires de base qui sont naturellement riches en oméga-3 : les huiles, le beurre, les poissons gras, comme le saumon, les sardines, les maquereaux. Nous pouvons, bien sûr, en donner à nos enfants sans risque pour leur santé. Si vous êtes tentés de donner à votre enfant des produits enrichis en oméga-3, il est préférable de demander conseil à un médecin nutritionniste. Les enfants Rett subissent des troubles alimentaires et des troubles de la nutrition. Afin de garantir un bon équilibre alimentaire et respecter les ratios des apports énergétiques, il est prudent de demander conseil pour toute adaptation spécifique de l'alimentation.

Plus d'infos sur  
le site [www.afsr.net](http://www.afsr.net)

**L'AFSR vous informe**

### 5 000 photos pour les 25 ans de l'AFSR

Participez à un grand défi avec des petites photos. Pour reprendre l'idée de l'effet papillon : « *petite cause, grande conséquence* » vous pouvez participer à un grand défi photos qui va se dérouler sur notre site dès maintenant jusqu'au mois de mai 2013 pour fêter les 25 ans de l'AFSR. Vous pouvez participer à la création d'une image géante en envoyant 5 photos contre un don de 5 € à l'AFSR (et 1 € en plus pour chaque photo supplémentaire). Nous vous invitons à diffuser largement notre défi ! Tout le monde peut être concerné : parents, grands-parents, les amis, les collègues... Ils peuvent tous offrir leurs photos pour soutenir notre cause.



### La Course des Héros : l'AFSR recrute ses coureurs, marcheurs

Rejoignez les équipes de l'AFSR à Lille, Paris et Lyon

pour vivre une belle journée solidaire ! Après une inscription sur le site de la Course des Héros (12 € de frais de dossier), rassemblez auprès de vos proches 200 € minimum afin de prendre le départ (60 € sont retenus par la société organisatrice, le reste revient à l'AFSR), et venez vivre une grande journée solidaire ! Pas besoin d'être un grand sportif, nos enfants peuvent même participer !

### Prochaines publications

*Rett gazette* n°4 : mai 2013

*Rett info* n°81 : été 2013

Rédaction : Le conseil d'administration,  
le conseil médical et scientifique

Mise en forme : Sophie Bourdon et Anne Laforgue

Graphisme : Quétaryl - 0 975 359 569

Impression : IGS.COM - 0 139 60 08 60

Crédits photos : Quetaryl - Dreamstime Yellek, Eyesee10