



Bulletin d'information de la FCRSXF

Des nouvelles pour les amis de la Fondation canadienne de recherche sur le X fragile

Été 2008 • Volume No 12 • Édition No 3

Nous y sommes presque... et nous avons besoin de votre aide !

Par Carlo Paribello, M.S.M., M.D., président, FCRSXF

En ces temps réjouissants dans le domaine de la recherche sur le X fragile, plus particulièrement pour les familles qui ont attendu si patiemment pour de nouveaux traitements. Au cours des dernières années, les chercheurs ont été en mesure de faire suffisamment de découvertes sur ce qui ne fonctionne pas dans les cellules cérébrales des personnes atteintes du X fragile, qu'ils peuvent maintenant commencer à parler d'essais de nouveaux traitements qui pourraient possiblement corriger les défauts des neurones chez les personnes touchées

Dans ces bulletins d'information, nous vous maintenons au courant des propositions de recherche que nous recevons de partout à travers le pays, provenant de scientifiques établis et de nouveaux scientifiques, cela incluant des idées intrigantes qui seraient susceptibles de faire progresser le domaine tout juste suffisamment pour faire une différence radicale. Nous vous avons récemment informés que nous nous engageons dans notre premier essai clinique en utilisant un médicament appelé minocycline, lequel présente des promesses réalistes pour les gens atteints du syndrome du X fragile. Les essais cliniques sont plus coûteux que la recherche de base. Nous avons besoin de votre aide plus que jamais afin que les nouveaux traitements puissent être mis à l'essai.

Le besoin en dons n'a jamais été plus grand que maintenant, une période porteuse de grandes promesses pour le monde du X fragile! La FCRSXF compte environ 1000 personnes sur sa liste d'envoi et si toutes ces personnes sur la liste donnent un minimum de 120,00 \$ par année, soit seulement 10,00 \$ par mois, cela aiderait grandement à financer des essais. Bien sûr, toute somme que vous donnerez à la fondation représentera un gain et sera grandement apprécié. À ceux et celles qui n'ont pas encore donné – nous vous incitons à le faire dès maintenant! À ceux et celles d'entre vous qui ont donné ou qui sont déjà des donateurs réguliers – nous vous remercions!

La Fondation canadienne de recherche sur le syndrome du X fragile (FCRSXF) est un organisme de bienfaisance sans but lucratif et exempt d'impôts, administré par des parents et des professionnels bénévoles. Le syndrome du X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire et des incapacités de développement; il touche environ 1 sur 2000 garçons et 1 sur 4000 filles. L'objectif de la FCRSXF est d'accélérer la recherche qui vise le traitement du X fragile en subventionnant des projets de recherche prometteurs et en sensibilisant l'opinion publique à ce désordre.

Table des matières

| | |
|---|------------|
| Nous y sommes presque | p. 1 |
| Rapport de situation de la recherche sur le X fragile | p. 2 - 8 |
| Étude de recherche familiale | p. 9 |
| Rapport sur la conférence internationale | p. 9 |
| Rapport sur la Journée de divertissement en famille de la FCRSXF | p. 10 - 11 |
| Journée nationale du X fragile | p. 12 |
| Groupes de soutien | p. 12 |

La boîte à outils FX sera de retour à la prochaine édition !

La recherche sur le X fragile: un rapport sur la situation

Le Dr Elizabeth Berry-Kravis, du centre médical Rush Medical Centre, de Chicago, dans l'Illinois.

Note de la rédaction: La Fondation canadienne de recherche sur le syndrome du X fragile participe activement au Consortium clinique et de recherche sur le X fragile en vue de nous préparer pour les essais de recherche clinique répartis entre des cliniques à travers les É.-U. et la Clinique du X fragile du Centre Surrey Place de Toronto. Le développement de ce consortium, ainsi que les nouvelles prometteuses qui circulent de la communauté de la recherche, exige une vue d'ensemble de l'état actuel de la recherche sur le X fragile. L'article suivant a été rédigé par Elizabeth Berry-Kravis du Comité consultatif clinique et scientifique de la NFXF et a été adapté pour fin de publication dans le bulletin d'information de la FCRSXF avec la permission de l'auteur et de la NFXF. Veuillez prendre note qu'une grande partie de la recherche qu'elle décrit a l'appui d'organisations, incluant la FCRSXF, et cela est noté dans les notes de bas de page à la conclusion de l'article.

De nouvelles idées de traitement pour les personnes atteintes du syndrome du X fragile (SXF) ont récemment ressurgi parmi les progrès scientifiques dans deux secteurs clés:

1. La compréhension des fonctions de la protéine de déficience mentale du X fragile (FMRP), qui est absente chez ceux et celles atteints du SXF, et
2. Les anomalies du mécanisme cérébral chez la souris et les modèles de mouches des fruits atteints du X fragile.

Ces nouvelles idées de traitements visent la correction des mécanismes du dysfonctionnement cérébral sous-jacent provoqué par l'absence de FMRP, laquelle nous permettra de traiter le syndrome du X fragile lui-même. Ils sont appelés traitements « ciblés » parce qu'ils ciblent le trouble du SXF dans son ensemble, par opposition à des traitements d'appoint qui sont déjà offerts et consistent en médicaments et thérapies conçus en vue de traiter un symptôme particulier (tel que l'hyperactivité, l'anxiété ou l'agression), mais ils ne corrigent pas le trouble sous-jacent. Les traitements d'appoint ne modifient pas la capacité intellectuelle des personnes atteintes du SXF, bien qu'ils puissent permettre de réduire certains problèmes de comportement qui interfèrent avec leur fonctionnement à son plein potentiel. Nous croyons que les traitements plus récents qui sont ciblés sont en mesure d'améliorer le fonctionnement cognitif, mais nous ne savons à quel point ils devraient être administrés tôt dans la durée de vie ils serait nécessaire de les débiter, ni pendant quelle durée il faudrait les utiliser afin de modifier le potentiel intellectuel.

LE RÔLE DU mGluR

Les idées de traitements ciblés proviennent surtout de l'information scientifique portant sur la régulation du fonctionnement du récepteur métabotrope au glutamate (mGluR) effectué par la FMRP. Le glutamate est la substance chimique principale qui gère l'activation d'une cellule cérébrale par une autre. Il se retrouve partout dans le cerveau. Il y a plusieurs sortes de récepteurs au glutamate, et certains sont directement impliqués dans l'activation des cellules cérébrales à un point de connexion (récepteurs AMPA et NMDA), et parmi eux certains régulent la capacité de réponse des cellules cérébrales à l'activation (récepteurs mGluR) à ce point de connexion. Les récepteurs mGluR existent dans plusieurs groupes qui effectuent différentes tâches, et le groupe qui nous est important pour le SXF est le groupe 1 de récepteurs mGluR – les

Plusieurs différents laboratoires ont maintenant démontré que lorsque la FMRP est absente, comme c'est le cas pour le SXF, la synthèse de protéine assistée par le mGluR n'est pas régulée et s'effectue de façon désordonnée.

mGluR1 et mGluR5. Lorsque le glutamate dans le cerveau se lie aux récepteurs mGluR1 ou aux mGluR5, il active la synthèse de protéine à la connexion des cellules cérébrales qui peut entraîner une connexion plus forte (avec plus de récepteurs AMPA) ou plus faible (avec moins de récepteurs AMPA), selon le positionnement de la connexion dans le cerveau. Ce processus de renforcement et d'affaiblissement des connexions cérébrales est crucial pour que l'apprentissage normal et la mémoire se produisent. La FMRP régule la synthèse de protéine activée par ces récepteurs

mGluR. Dans le cadre de plusieurs études effectuées dans différents laboratoires, les experts cliniques ont découvert que lorsque la FMRP est absente, comme c'est le cas pour le SXF, la synthèse de protéine gérée par le mGluR n'est pas régulée et s'effectue de façon désordonnée, ce qui mène à un affaiblissement excessif des connexions cérébrales dans le cortex et l'hippocampe (les centres de la pensée et de la mémoire du cerveau).¹

Les nouveaux traitements proposés pour le SXF se sont donc dirigés vers :

- 1) Réduire l'activation excessive gérée par le mGluR de la synthèse protéique,
- 2) Réduire l'activité d'une ou de multiples protéines dont la présence est excédentaire en raison de la perte de régulation par la FMRP,
- 3) Renforcer directement la connexion en comblant l'activité réduite de l'AMPA, ou,
- 4) Corriger les autres anomalies de neurotransmetteurs du cerveau.

Dans le reste de cet article, ces quatre différentes catégories de traitements seront révisées individuellement. L'information sera fournie sur comment il est cru que le fonctionnement des médicaments de ces catégories s'effectue pour le SXF, quelle preuve scientifique existe afin de démontrer qu'ils fonctionnent vraiment pour le SXF, s'ils sont présentement disponibles et s'ils ne le sont pas, à quelle étape ils sont rendus et quel est l'échéancier prévu pour leur développement.

DÉFINITIONS D'ESSAIS CLINIQUES

Avant de discuter des nouveaux traitements dans les différentes catégories, il est important de clarifier certains aspects de la façon dont les nouveaux médicaments sont développés par le biais d'essais cliniques. Dans cet article, un essai clinique fait référence à un procédé de mise à l'essai au cours duquel un médicament est administré à un groupe de personnes sur une base de mise à l'essai avec une surveillance minutieuse par les chercheurs sur les effets du médicament (à la fois positifs et négatifs) afin de déterminer le degré d'efficacité du médicament pour le groupe à l'étude et s'il y a des effets secondaires dont il faudrait se préoccuper. Il s'agit d'un secteur où les plans du consortium de la NFXF doivent jouer un rôle majeur en organisant des groupes de cliniques et de familles qui visitent ces cliniques en essais de taille suffisamment importante pour que les résultats soient significatifs.

Les essais « ouverts » sont ceux où les participants à l'étude prennent tous un nouveau médicament, possiblement en plus des autres médicaments qu'ils prennent. Ces essais sont bénéfiques pour explorer si un médicament peut aider, mais ils sont sujets aux effets placebo (lorsque les gens croient qu'ils vont mieux parce qu'ils savent qu'ils font l'objet d'un traitement qui est sensé aider).

Les essais « contrôlés » ou « contrôlés avec placebo » sont ceux où certains des participants prennent un nouveau médicament et d'autres prennent des cachets apparemment identiques qui ne contiennent aucun médicament (« placebo »).

Ces essais sont habituellement « à double insu », ce qui signifie qu'aucun des chercheurs ni des participants ne savent qui prend les véritables médicaments. Après une période de traitement, les effets du traitement dans le groupe recevant le médicament sont comparés avec ceux recevant le placebo. Il s'agit de la façon la plus précise d'obtenir de l'information sur les effets d'un médicament, et les données de ce type d'essai sont l'exigence pour obtenir l'approbation d'un médicament par Santé Canada ou la FDA et pour qu'il soit admissible pour la prescription par les médecins pour un problème particulier.

Les essais sont habituellement réalisés en trois phases pour le développement d'un nouveau médicament:

Les essais de Phase I comprennent simplement l'administration du médicament à quelques volontaires, en s'assurant qu'il est sécuritaire et en vérifiant combien de temps le médicament demeure dans le corps.

Les essais de **Phase II** comprennent de petits groupes de personnes – habituellement 20 à 50. Ils peuvent être ouverts ou contrôlés et ils sont principalement conçus pour évaluer la sécurité du médicament et s'assurer qu'il n'y a pas d'effets secondaires importants durant un traitement à court terme.

Le essais de **Phase III** comprennent plusieurs personnes, peuvent comprendre un traitement à court ou à long terme, et ils sont pratiquement toujours contrôlés, bien qu'il puisse y avoir des options dans le concept de l'étude afin de s'assurer que tous ont la chance de recevoir le médicament à l'essai avant la fin de l'étude. (cette mesure est en place afin que tous les participants à l'étude puissent en tirer avantage si le médicament s'avère efficace.) Les essais de Phase III sont principalement axés vers l'évaluation de l'efficacité du médicament à l'essai, ex. : à quel point il fonctionne en regard du/des symptôme(s) ciblé(s) au sein de la population visée. Les nouveaux médicaments ne sont pas approuvés pour fin d'utilisation tant qu'ils n'ont pas fait l'objet de toutes ces trois phases d'essais en séquence. Cela est important afin de protéger les gens contre les médicaments qui pourraient présenter des effets secondaires dangereux imprévus ou qui ne fonctionneraient pas vraiment pour tous les symptômes qu'ils sont sensés traiter.

TRAITEMENT DE CATÉGORIE 1 (réduisant l'activation excessive gérée par le mGluR de la synthèse protéique). Il s'agit de la plus importante catégorie, couvrant sept différentes approches de traitement.

Lithium

Le lithium est un médicament qui est utilisé depuis plusieurs décennies pour traiter les troubles d'humeur (maladie de bipolarité ou de maniaque-dépression). Le lithium bloque la trajectoire de signalisation du récepteur mGluR jusqu'à la synthèse protéique et devrait ainsi réduire la synthèse protéique non régulée dans les connexions cérébrales en carence de FMRP. Le lithium a également plusieurs autres effets sur le cerveau qui pourraient ne pas être reliés du tout aux malformations du SXF, il n'est donc pas strictement spécifique aux trajectoires du SXF.

Il a été démontré que le lithium peut inverser les problèmes de mémoire chez la mouche des fruits atteinte du X fragile. Il a également été démontré qu'il pouvait réduire les crises audiogènes (provoquées par stimulus sonore) et l'hyperactivité chez la souris atteinte du X fragile. Un essai pilote ouvert de deux mois sur le lithium chez 15 enfants et jeunes adultes atteints du SXF 1 a démontré qu'il pouvait aider les comportements à problème, a amélioré une mesure de mémoire verbale et a amélioré un marqueur sanguin qui est relié à la dysfonction de synthèse protéique et qui est anormal avec le SXF. Plusieurs personnes de cette étude ont maintenu les améliorations même au cours d'un traitement d'une année. Seuls quelques participants ont éprouvé des effets secondaires et ils étaient principalement un besoin accru de boire et d'uriner, lesquels sont des effets secondaires connus du lithium. Il y a ainsi la preuve que le lithium peut aider le SXF, bien qu'un essai contrôlé soit nécessaire afin de mieux comprendre ses effets.

Le lithium peut être prescrit par un médecin suivant une posologie différente de celle recommandée (signifiant qu'il n'a pas été spécifiquement approuvé pour le traitement du SXF). Il a été approuvé pour l'utilisation chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans ou plus. Bien que le lithium soit parfois utilisé cliniquement chez les enfants plus jeunes démontrant des troubles de l'humeur, il y a très peu d'information sur ses effets chez les enfants âgés de moins de six ans. S'il est prescrit pour les personnes atteintes du SXF, il est très important de surveiller les effets secondaires, la concentration sanguine, le fonctionnement des reins (ce qui sous-entend un test sanguin), et l'hormone thyroïdienne (aussi par un test sanguin).

mGluR5 Negative Modulators

On fait aussi référence à ces médicaments sous l'appellation « agents bloquants de mGluR5 » et ils comprennent les médicaments tels que le fenobam et le MPEP. MPEP est un ancien médicament qui, pour diverses raisons, ne peut être utilisé que pour les animaux. Néanmoins, il fonctionne dans le cerveau tout comme plusieurs agents bloquants de mGluR5 plus récents et il a été une aide précieuse pour la compréhension des effets des agents bloquants de mGluR5 chez les modèles animaux du SXF. Ces médicaments réduisent l'activité des récepteurs mGluR5, réduisant ainsi la synthèse protéique non régulée des connexions cérébrales sans FMRP.

Il a été démontré que le MPEP corrige des problèmes de mémoire ainsi que des anomalies de structure cérébrale chez la mouche X fragile. Il corrige également plusieurs anomalies chez la souris X fragile, tel que l'ont analysé plusieurs laboratoires différents. Ces anomalies comprennent les crises audio-gènes, l'hyperactivité, les connexions immatures, les anomalies de synthèse protéique, les malformations de plasticité visuelle et de multiples autres troubles comportementaux.

Il a été démontré que d'autres agents bloquants de mGluR5, incluant le fenobam, ont les mêmes effets que le MPEP. Le MPEP corrige également la perte de récepteurs de surface AMPA dans les cellules cérébrales sans la croissance de FMRP dans une culture. Par ailleurs, si la souris X fragile se reproduit avec une souris génétiquement modifiée ne possédant que la moitié des récepteurs mGluR5, les rejets démontrent une correction de toutes les anomalies cérébrales reliées au X fragile. Dans l'ensemble, cela constitue une preuve solide que les problèmes reliés au X fragile chez la souris peuvent être corrigés en réduisant l'activité du mGluR5. Il est fort probable que les agents bloquants de mGluR5 fonctionnent sur ces malformations d'une façon plus spécifique que le lithium.

Il n'y a présentement aucun agent bloquant de mGluR5 qui soit disponible pour une prescription – ils sont tous à diverses étapes de développement. L'un d'eux est le fenobam, un médicament qui a été mis à l'essai lors des essais de Phase II pour l'anxiété dans les années 1970, mais il a été abandonné car il y avait des préoccupations quant à son métabolisme erratique, son efficacité marginale et divers effets secondaires. Au cours des dernières années, on a découvert que le fenobam est un agent bloquant de mGluR5 (les chercheurs l'ignoraient lors de leurs travaux dans les années 70) et, depuis, il est utilisé déjà par des personnes en cours d'études, il pourrait donc être plus rapide à développer pour le SXF que les autres médicaments n'ayant jamais été mis à l'essai chez les humains. Le fenobam s'est vu accorder le statut de médicament orphelin pour le SXF par la FDA (ce qui signifie que le SXF est une maladie rare, le médicament peut donc être développé sans avoir à traverser autant d'embûches).

Le premier essai de phase II du fenobam chez les hommes et les femmes atteints du SXF et âgés de 18 ans et plus a récemment été terminé.² Il s'agissait d'un essai de sécurité à dose unique au cours duquel la concentration sanguine du corps et les effets positifs et négatifs de la dose ont été surveillés.

Si la souris atteinte du X fragile se reproduit avec une souris génétiquement modifiée ayant la moitié des récepteurs mGluR5, la progéniture présentera une correction de toutes les anomalies cérébrales reliées au X fragile.

Les résultats de cet essai sont présentement en cours d'analyse et devront faire l'objet d'une révision par la FDA avant que d'autres essais puissent avoir lieu au Canada et aux É.-U.

Le STX107 est un autre médicament en cours de développement pour le SXF.³ Il est en développement pré-clinique, mais il pourrait être prêt à faire l'objet d'essais au cours de la prochaine année ou de la suivante. On s'attend à ce que le STX107 reçoive également le statut de médicament orphelin lorsqu'il sera prêt pour les essais cliniques.

D'autres agents bloquants de mGluR5 sont également en cours de développement pour toute une panoplie d'états, et ces médicaments peuvent aussi démontrer un potentiel d'utilisation pour le SXF.⁴ Les agents bloquants de mGluR5 ne seront disponibles que par le biais d'essais cliniques pendant les prochaines années, et on ne sait pas encore à quel moment les personnes atteintes du SXF et âgées de moins de 18 ans seront admises à ces essais.

Agonistes de GABA

Les agonistes de GABA sont des médicaments qui accroissent l'activité des récepteurs cérébraux GABA. Puisque les systèmes GABA inhibent souvent les systèmes au glutamate du cerveau, les chercheurs croient souvent que ces médicaments devraient réduire l'activité excessive du récepteur au mGluR en réduisant la quantité de glutamate pour activer le récepteur. Il y a également une preuve chez la souris X fragile que les récepteurs GABA sont déficients.

Il a été démontré que les agonistes de GABA peuvent inverser certains des problèmes chez la mouche X fragile, et un travail s'effectue de façon continue afin de déterminer leur degré d'efficacité chez la mouche X fragile. Les agonistes de GABA incluent le baclofen, qui est présentement disponible sur

prescription pour la plasticité (raideur) retrouvée dans les maladies telles que la paralysie cérébrale et de multiples scléroses. Il a été démontré dans une très ancienne étude ouverte que le baclofen aidait les comportements agressifs et qui portent à l'auto-infligation de blessures chez les patients souffrant d'une déficience cognitive et de graves perturbations comportementales. Ce médicament a mené à des améliorations comportementales anecdotiques chez certains patients atteints du SXF, et des formes améliorées de ce médicament pourraient être disponibles pour fin d'essais cliniques au cours de l'année prochaine.

La ganaxolone est une sorte différente d'agoniste de GABA, et elle est rendue aux essais cliniques de phase III pour les états comportant des crises épileptiques. Des essais de ce médicament pour le SXF ont été proposés.

Inhibiteurs PAK

La PAK, ou kinase activée par p21, est une enzyme qui active la trajectoire entre l'activation du mGluR et la synthèse protéique. On s'attend à ce que l'inhibition de la PAK (semblable au lithium) réduise la synthèse protéique non régulée en raison de la perte de FMRP.

Au cours d'une étude, la reproduction d'une souris mutante PAK avec la souris X fragile a produit une correction de la connexion et des comportements cérébraux anormaux chez la souris X fragile.¹ Les inhibiteurs de PAK qui sont spécifiques selon la forme de PAK dans la trajectoire du SXF sont en cours de développement, car ils pourraient également traiter une autre état appelé neurofibromatose. Ces médicaments se trouvent encore à un stage très précoce d'études pré-cliniques et n'ont donc pas encore débuté les essais cliniques.

Ce sont des composés qui inhibent de façon indirecte diverses formes de PAK, qui sont utilisés comme chimiothérapie pour le traitement du cancer. Ils sont cependant très toxiques et ne seraient pas utilisés pour traiter le SXF.

Inhibiteurs de GSK3,

La GSK3, ou kinase stimulée par glycogène, est une enzyme qui active la trajectoire entre l'activation du mGluR et la synthèse protéique. On s'attendrait à ce que l'inhibition de la GSK3, (similaire au lithium) réduise la synthèse protéique non régulée en raison de la perte de FMRP. En fait, il semble que le lithium réalise une partie de ses effets en inhibant l'activité de la GSK3,. Les médicaments qui agissent sur la GSK3, existent – l'un d'eux a été utilisé chez la souris X fragile et est très efficace pour réduire les crises épileptiques audiogènes. Ces médicaments en sont encore à des stades très précoces d'essais biochimiques et pré-cliniques et ne sont pas prêts pour les essais cliniques.

Agonistes de mGluR2/3

Ces activateurs de récepteurs mGluR2 et 3 produisent une émission réduite de glutamate dans les connexions des cellules neuronales. En théorie, ils devraient entraîner une activation réduite du glutamate des récepteurs mGluR1 et 5, réduisant ainsi le l'hypersignalement de la synthèse protéique. La théorie a donc été formulée à l'effet que ces molécules aideraient pour le SXF, mais aucune information n'est disponible sur leur fonctionnement chez la souris X fragile. Un agoniste de mGluR2/3 appelé LY2140023 est présentement en cours d'essais cliniques de phase II pour la schizophrénie et une certaine efficacité a été démontrée.⁵ Aucun essai pour le X fragile n'est présentement prévu.

Agents bloquants d'acétylcholine muscarinique M1

L'année passée, il a été démontré que les récepteurs d'acétylcholine M1 du cerveau activent la synthèse protéique d'une façon similaire à celle des récepteurs mGluR1/5, et cette synthèse protéique est similairement non régulée chez la souris X fragile en raison du manque de FMRP. En théorie, ces médicaments devraient bloquer les récepteurs d'acétylcholine M1 et, par le même fait, réduire la synthèse protéique excessive dans les cellules neuronales exprimant les récepteurs M1. Les médicaments qui bloquent ces récepteurs sont présentement à l'étude quant aux effets secondaires chez la souris X fragile. Ces médicaments comprennent présentement des médicaments disponibles et non disponibles pour fin de prescription tels que la scopolamine (médicament faible, utilisé pour le mal des transports, en vente libre) et l'atropine (utilisée pour accroître le

rythme cardiaque chez les personnes qui sont ressuscitées et ne serait pas un bon candidat pour un essai). Les essais cliniques n'ont pas été prévus pour le SXF dans l'attente de plus de résultats sur la souris et parce qu'il n'est pas clair quels médicaments seraient les meilleurs pour fin d'essai.

TRETEMENTS DE CATÉGORIE 2 (réduisant l'activité de l'une ou de plusieurs protéines dont la présence est excessive en raison de la perte de régulation par la FMRP)

Minocycline

Il a été récemment découvert que la minocycline pourrait fonctionner sur une protéine régulée par la FMRP. La minocycline peut être prescrite par tout médecin, et est souvent utilisée pour le traitement de l'acné. Elle est présentement en cours d'essais cliniques afin de vérifier si elle aiderait l'autisme. La minocycline peut avoir certains effets négatifs tels que la décoloration permanente des dents chez les jeunes enfants et, de façon moins fréquente, mais constituant un problème plus sérieux, entraînerait le lupus provoqué par médicament et une pseudotumor cerebri (« fausse tumeur cérébrale » caractérisée par des maux de tête, des nausées et autres symptômes qui imitent ceux d'une tumeur réelle.).

Le médicament devrait toujours être pris sous la surveillance attentive d'un médecin. Un essai clinique ouvert sur la minocycline débutera à la Clinique du X fragile du Centre Surrey Place Centre de Toronto.⁶ Si cet essai s'avère un succès, un essai contrôlé avec placebo sera nécessaire afin de vraiment comprendre les effets sous-jacents de ce médicament pour le SXF et afin de savoir si les avantages surpassent les risques.

TRETEMENTS DE CATÉGORIE 3 (renforçant directement la connexion en remplaçant l'activité réduite de l'AMPA)

Ampakines

Les ampakines activent les récepteurs d'AMPA, lesquels démontrent une activité réduite dans les connexions affaiblies du SXF. Ces médicaments peuvent également aider à ramener les récepteurs d'AMPA à la surface des connexions où ils sont en déficience en raison de l'hyperactivité du mGluR.

Les ampakines activent le BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau), lequel améliore, comme il a été démontré, la connectivité chez la souris X fragile. Une seule ampakine, CX516, a fait l'objet d'une étude au cours d'un essai contrôlé avec placebo de phase II chez l'humain avec le SXF.⁷ Ce médicament n'a pas aidé le groupe traité en comparaison au groupe avec placebo, mais il n'y a eu aucun effet secondaire important. Il semblait que seulement chez les personnes co-traitées à l'aide d'un antipsychotique, le groupe traité à la CX516, démontraient une meilleure amélioration qu'avec le placebo.

Puisque les anti-psychotiques accroissent l'activité des ampakines, et que la CX516 avait subséquemment démontré être une ampakine très faible, cela suggère que les ampakines pourraient effectivement aider avec le SXF, mais que des formes plus vigoureuses sont nécessaires. Il y a une ampakine plus vigoureuse, la CX717, qui est en cours d'essais cliniques de phase II, mais la CX717 n'a pas grand effet sur le BDNF, et on croit donc que d'autres ampakines plus vigoureuses qui activent le BDNF de façon robuste seraient meilleures pour le SXF. Elles sont à l'étude chez la souris X fragile mais en sont encore aux études pré-cliniques.

TRETEMENTS DE CATÉGORIE 4 (corrigeant d'autres anomalies de neurotransmetteurs du cerveau)

Agonistes cholinergiques

Il y a suggestions que l'activité de l'acétylcholine soit faible (hypo-active) dans le cas du SXF. Certaines parties du cerveau qui font usage de l'acétylcholine ne s'activent pas aussi bien chez les filles atteintes du SXF en relation avec les contrôles, et on a trouvé que les activateurs d'acétylcholine inversent les effets chez la mouche X fragile lors d'une mesure de médicaments. Ces médicaments n'ont pas été utilisés chez la souris X fragile. Ils sont en usage clinique pour traiter la maladie d'Alzheimer et ils comprennent des agents tels que l'Aricept (donepezil). Un essai ouvert sur le donepezil pour le SXF est présentement en cours.

Oxytocine

L'oxytocine est une hormone intervenant dans certains aspects du comportement social, ce qui est problématique dans le cas du SXF. Il n'a pas été utilisé chez la souris ni la mouche X fragile. Un essai contrôlé avec placebo à dose unique d'oxytocine pour le SXF avec une extension de deux semaines est présentement en cours.

CONCLUSION

Il est évident que plusieurs possibilités se présentent pour ce qui est du traitement futur par médicament pour cibler le mécanisme sous-jacent du SXF. Il est tout aussi évident qu'il y a beaucoup de travail à faire afin d'estimer ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas, ainsi que quelles parties du SXF il est préférable de traiter à l'aide de quels agents. Encore plus d'idées de traitement continueront d'émerger alors que nous comprendrons mieux la neurobiologie du SXF. Il est possible que certaines combinaisons fonctionneront mieux en raison de la capacité des combinaisons de médicaments de cibler de multiples endroits dans les trajectoires qui sont rendues dysfonctionnelles en raison du manque de FMRP. Il est possible que certaines de ces trajectoires dysfonctionnelles se superposent sur d'autres qui sont actives avec l'autisme, soulevant la possibilité que de nouveaux traitements pour le SXF puissent aussi être efficaces pour l'autisme.

Des essais cliniques seront nécessaires pour trier tout cela et trouver les meilleurs traitements avec le temps. Sans de bons essais contrôlés avec placebo, nous ne saurons jamais ce qui fonctionne vraiment, quelles sont les meilleures doses, à quels âges les traitements fonctionnent, et ce qui fonctionne le mieux en combinaison avec quoi. Un développement continu et celui de la clinique et du consortium de recherche du X fragile de la NFXF permettront éventuellement des essais cliniques de l'envergure requise pour répondre à ces questions.

De récentes recherches ont mené à des découvertes porteuses d'un grand espoir pour le traitement du trouble sous-jacent du SXF. Ce sera une ère des plus emballantes pour la recherche sur le SXF, mais des essais cliniques minutieux, systématiques et bien conçus seront essentiels pour les années à venir si nous voulons obtenir l'approbation de nouveaux agents thérapeutiques et rendre ces agents disponibles à ceux et celles atteints du SXF dès le plus jeune âge possible.

L'auteure est une neurologue pédiatrique et professeure associée de pédiatrie, des sciences neurologiques et de biochimie au centre RUSH University Medical Center de Chicago. Elle a été une présentatrice lors de la Conférence internationale de la NFXF en juillet 2008.

Notes de bas de page

- 1,7 Financement pour la recherche/essai clinique de la FRAXA Research Foundation.*
- 2 Essai clinique commandité par Neuropharm LTD, une entreprise basée au Royaume-Uni qui développe présentement le fenobam, en collaboration avec la FRAXA.*
- 3 Le STX107 est en cours de développement par Seaside Therapeutics de Cambridge, au Massachusetts.*
- 4 Des entreprises telles que Novartis Pharmaceuticals, Addex et Roche développent ces médicaments pour des états autres que le SXF.*
- 5 Le LY2140023 est en cours de développement chez Eli Lilly and Company d'Indianapolis, en Indiana.*
- 6 Financement pour la recherche/essai clinique de la FCRSXF et la fondation de recherche FRAXA.*

Étude de recherche familiale

Nous sommes des chercheurs qui étudient ce qui arrive lorsque les personnes atteintes de déficiences intellectuelles font face à de grands défis ou sont en état de crise. Nous sommes très intéressés par les perspectives des membres de la famille de quelqu'un de cette famille qui vit une crise. Nous apprécierions votre opinion sur la nature du problème, et ce qui aurait pu vous aider avant et après. Si vous acceptez de prendre part à ce projet, le personnel de l'étude communiquera avec vous afin de vous poser quelques questions au cours d'une entrevue qui durera environ 20 minutes. Nous utiliserons l'information afin d'aider les agences à fournir un soutien aux personnes atteintes de déficiences intellectuelles et leurs familles en situation de crise.

Pour toute question que vous pourriez avoir ou si vous êtes intéressé à participer à ce projet, veuillez communiquer avec Jonathan au 416-535-8501 poste 2809 ou à Jonathan_Weiss@camh.net

Le CAMH (Centre de toxicomanie et de santé mentale) procure d'autres options de traitement de la maladie mentale ou les problèmes d'accoutumance. Pour toute information, veuillez aller à www.camh.net ou appelez le CAMH au 416 535-8501. Le CAMH est une Organisation panaméricaine de la santé. Organisation mondiale de la santé collaborant avec le Centre affilié à l'Université de Toronto. TOUTES LES DEMANDES SONT MAINTENUES STRICTEMENT CONFIDENTIELLES.

Rapport de la 11e Conférence Internationale du X Fragile

par Carlo Paribello, M.S.M., M.D., Président, FCRSXF

Au mois de juillet de cette année, j'ai eu l'honneur et le plaisir de participer à la 11e Conférence internationale du X fragile de la Fondation nationale du X fragile à St. Louis, au Missouri, É.-U., ayant eu lieu les 23 – 27 juillet 2008.

Cette conférence est hautement considéré et est reconnue pour être un point de rassemblement des familles, des chercheurs, du personnel médical, des thérapeutes et des éducateurs dans un cadre spécifiquement conçu pour optimiser l'interaction entre les familles et les professionnels. Une collaboration accrue entre les chercheurs, les compétences de traitement améliorées des professionnels, le développement optimisé des personnes atteintes par le X fragile, et une meilleure compréhension de ceux et celles qui sont touchés par le syndrome sont les résultats les plus importants qui sont le plus souvent cités par les participants aux conférences précédentes.

Le développement le plus remarquable lors de la rencontre de cette année fut le changement de l'emphase précédente sur des études moléculaires de base vers une mise en lumière du potentiel de nouveaux traitements médicaux prévus pour la prochaine année ou la suivante. Une grande part de l'engouement portait autour de la « théorie du mGluR du X fragile » comme la véritable première percée dans le développement d'un traitement qui soit spécifique aux malformations observées avec le X fragile.

La conférence m'a également donné une excellente occasion de rencontrer face à face des familles de partout au pays. Nous avons eu l'occasion de nous connaître par le biais de messages de courriel et d'appels téléphoniques, mais la synergie du groupe était rafraîchissante et source de motivation. Ce fut fantastique de partager des histoires des enfants et de savoir que nous sommes tous dans le même bateau.

Le contingent canadien



La journée de divertissement familial de la Fondation du XF fut un succès retentissant!!



par Terry Rowe

Faites des liens - Depuis 2002, la Fondation est l'hôte d'un Pique-nique familial, créant une occasion unique pour les familles vivant avec le syndrome du X Fragile d'établir des liens dans une atmosphère détendue et amusante où règne l'amitié.

L'événement annuel, qui a lieu la dernière fin de semaine de juin avant la fin de l'année scolaire, est devenu une tradition pour un nombre croissant de familles. C'est le signal du début non officiel des activités estivales!

Ayant lieu dans un espace extérieur « sécuritaire pour les enfants » du Variety Village de Toronto, le pique-nique est le point d'attraction de familles provenant de partout à travers la grande région métropolitaine de Toronto et les banlieues avoisinantes. Cette année n'a pas fait exception, et ce sont des personnes provenant de plusieurs communautés qui y ont pris part. Nous faisons une mention particulière de la famille de Thunder Bay qui a parcouru près de 1 400 km pour cet événement, soulignant un objectif continu de la Fondation qui est de faire en sorte que les services et le soutien soient disponibles aux communautés à travers le pays.

Le pique-nique est une journée propice à des activités et des conversations agréables entre de nouveaux et d'anciens amis. L'organisatrice et membre du conseil d'administration, Lori Beesley, mentionnait, « J'espère que cet événement annuel procure à tous la chance d'établir des liens avec des personnes qui relèvent exactement les mêmes défis, qu'il s'agisse d'une famille faisant face à un nouveau diagnostic ou d'une famille de vétérans expérimentés qui veulent partager leurs expériences. Il est très important pour nous tous de tendre la main l'un vers l'autre. »

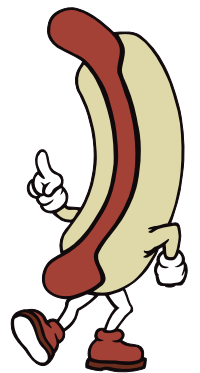
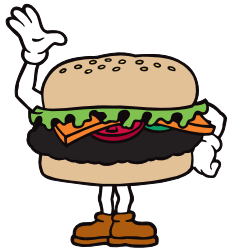
Les événements comme le Pique-nique familial exige du temps et de la préparation et la Fondation remercie l'équipe dévouée de bénévoles qui travaillent ensemble chaque année à magasiner, à la cuisson et au nettoyage à la fin de la journée. Toute personne qui accepterait de participer à l'événement de l'année prochaine serait bienvenue, que ce soit à titre de bénévole, de commanditaire commercial ou en effectuant un don.

Veuillez vous joindre à nous dimanche, le 21 juin 2009, pour le prochain pique-nique familial pour le X fragile!





Maman Jennifer vit avec le X fragile à tous les jours - sur sa jambe! Son fils en est atteint et elle porte le logo de la FCRSXF tatoué sur sa cheville!!



Journée nationale de la recherche sur le X fragile – Impliquez-vous! Le 4 octobre est la Journée nationale de la recherche sur le X fragile au Canada!



Sortez et suscitez la sensibilisation au X fragile ainsi qu'au besoin de fonds plus que nécessaires pour la recherche! Le défi que nous vous lançons est d'organiser un événement de levée de fonds pour le X Fragile – de petite ou de grande envergure – dans votre région en cette Journée nationale de la recherche sur le X fragile.

Tout est accepté! Ce pourrait être un brunch, un dîner ou une fête avec souper bénéfique, un événement de lave-auto, un tournoi de golf, un party de football, un tournoi de quilles, une marche ou une course, une vente de plats cuisinés maison, un cocktail party, la cueillette d'un pot rempli de menue monnaie, une vente de garage, une soirée bénéfique au restaurant de fast food local, prendre des dispositions avec des marchands locaux afin qu'ils égalent les fonds ramassés – laissez libre cours à votre imagination!

Assurons-nous d'avoir des événements dans toutes les provinces à travers le pays. Nous pouvons vous fournir des brochures et d'autre matériel d'information. La FCRSXF publicisera les événements prévus sur notre site Web – envoyez-nous simplement un message de courriel à FCRSXF@on.aibn.com ou appelez-nous au (905) 453-9366.

Groupes de soutien de la FCRSXF

Nous souhaitons fortement former des groupes de soutien dans les autres provinces et territoires et offrons notre aide à toute personne qui est en mesure d'aider. Si vous voulez former un réseau avec des parents d'enfants ayant le SXF, ou si vous voulez vous porter volontaire pour organiser des événements de levées de fonds dans votre région, vous pouvez communiquer avec les personnes suivantes.

Siège social – Fondation canadienne de recherche sur le syndrome du X fragile 167
Queen St. W. Brampton,
Ontario, Canada L6Y 1M5
Phone: (905) 453-9366
E-mail: fxrfc@attglobal.net

Québec – Groupe de soutien
Evelyn Lockett
32 Lakeview, Baie d'Urfe, Quebec
H9X 3B1 Phone: (514) 457-3284
E-mail: evelyn_lockett@hotmail.com

**Ontario – Groupe de soutien
Kitchener-Waterloo**
Teresa Burch, Co-ordinator
62 Corfield Drive, Kitchener, Ontario
N2A 3W9 Phone: (519) 894-3689

Colombie-Britannique – Groupe de soutien
Pam Winthrope
7968-112A Street, Delta, BC
V4C 4Y6 Phone: (604) 590-6822
Courriel: pwinthrope@hotmail.com
Site Web: <http://fragilexbc.tripod.com/fragilexbca>

**Personnes-ressources pour
les levées de fonds et la
sensibilisation du public**
Kirsten J. Madsen
4022 West 28th Ave. Vancouver BC
V6S 1S8 k.j.madsen@telus.net
cell 604-607-5480
bureau 604-683-1211
(appels à frais virés acceptés)

Le bulletin de la FCRSXF

Ce bulletin est publié et distribué régulièrement à tous les amis de la Fondation canadienne de recherche sur le syndrome du X fragile (FCRSXF). La reproduction et la distribution de ce bulletin d'information dans un but non lucratif sont permises.

La Fondation canadienne de recherche sur le syndrome du X fragile (FCRSXF) est un organisme de bienfaisance national sans but lucratif et exempt d'impôts; organisme de charité No 88643 3762 RR0001. Vous pouvez devenir ami de la FCRSXF avec un don déductible d'impôts de 35,00 \$ ou plus par année. La FCRSXF entièrement gérée par des parents et professionnels bénévoles – de cette façon, une plus grande part de vos dons va directement à la recherche. Nous acceptons maintenant les contributions par cartes de crédit VISA et Mastercard. Il s'agit tout simplement de téléphoner au (905) 453-9366 et de nous faire part des informations détaillées. Vous pouvez nous faire parvenir vos chèques ou mandats-poste à:

La Fondation canadienne de recherche sur le syndrome du X fragile • 167, Queen St. W., Brampton ON, Canada L6Y 1M5 • Venez visiter notre site Web à: <http://www.fragile-x.ca>