



**HAL**  
open science

# Les progestatifs de la famille des gonanes, seuls ou associés à des agents sérotoninergiques, une éventuelle piste thérapeutique pour le syndrome d'Ondine

A. Casciato, F. Cayetanot, Laurence Bodineau

## ► To cite this version:

A. Casciato, F. Cayetanot, Laurence Bodineau. Les progestatifs de la famille des gonanes, seuls ou associés à des agents sérotoninergiques, une éventuelle piste thérapeutique pour le syndrome d'Ondine. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2022, 39 (2), pp.95-99. 10.1016/j.rmr.2022.01.008 . hal-03989302

**HAL Id: hal-03989302**

**<https://hal.science/hal-03989302>**

Submitted on 22 Jul 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Recherche en pneumologie**

**Les progestatifs de la famille des gonanes seuls ou associés à des agents sérotoninergiques, une éventuelle piste thérapeutique pour le syndrome d'Ondine.**

**Alone or combined with serotonergic agents, the progestins of the gonane family may represent a therapeutic alternative for Ondine's curse syndrome.**

A. Casciato<sup>1</sup>, F. Cayetanot<sup>1</sup>, L. Bodineau<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR\_S1158 Sorbonne Université-Inserm, Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, France

### **Auteur correspondant**

A. Casciato

UMR\_S1158 Sorbonne Université-Inserm, Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, France

[alexis.casciato@sorbonne-universite.fr](mailto:alexis.casciato@sorbonne-universite.fr),

Reçu le : 05.01.2022

Accepté le : 05.01.2022

### **Déclaration des liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## **Résumé**

Les syndromes d'hypoventilation centrale dont le syndrome d'Ondine sont des maladies neurorespiratoires rares associées à une dérégulation du système nerveux végétatif. Ils se caractérisent par un défaut de la commande automatique de la ventilation avec une réduction voire une absence de chémosensibilité au CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>. Alors qu'il n'existe actuellement pas de traitement pharmacologique, imposant de placer les patients sous ventilation assistée à vie, une observation clinique et des études menées sur des modèles animaux suggèrent que les progestatifs de la famille des gonanes, seuls ou associés à des agents sérotoninergiques, pourraient constituer une piste thérapeutique.

**Mots clés** : Progestatif, Sérotonine, Syndrome d'Ondine, Syndrome d'hypoventilation centrale

**Alone or combined with serotonergic agents, the progestins of the gonane family may represent a therapeutic alternative for Ondine's curse syndrome**

**Abstract**

Central hypoventilation syndromes such as Ondine's curse are rare neurorespiratory diseases associated with dysregulation of the vegetative (or autonomous) nervous system. They are characterized by a defect in the automatic control of ventilation, with a severe reduction or even the absence of CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup> chemosensitivity. As no effective pharmacotherapy currently exists, lifelong mechanical ventilation is the only available treatment for patients suffering from these syndromes. In this context, clinical observation and studies in animal models suggest that gonane progestins, alone or in combination with serotonergic agents, could constitute a therapeutic alternative.

**Keywords** : Progestin, Serotonin, Ondine's Curse Syndrome, Central hypoventilation syndromes

## **Le syndrome d'Ondine, un syndrome d'hypoventilation centrale d'origine génétique**

Le syndrome d'Ondine (ou Congenital Central Hypoventilation Syndrome, CCHS) est une pathologie neurorespiratoire qui fait partie des syndromes d'hypoventilation centrale (Central Hypoventilation Syndromes, CHS). Ces pathologies, acquises ou congénitales, sont associées à une dérégulation du système nerveux végétatif qui engendre des désordres neurologiques affectant les récepteurs sensoriels, les centres à l'origine de l'élaboration de la commande respiratoire ou l'intégration des messages issus des récepteurs sensoriels [1]. L'ensemble de ces atteintes conduit à un défaut de la commande automatique de la ventilation avec notamment un dysfonctionnement de la régulation de la commande centrale respiratoire (CCR) au cours de challenges hypercapniques mettant en jeu le pronostic vital. Les patients présentent une hypoventilation alvéolaire sévère pendant le sommeil et plus ou moins présente l'éveil. Le syndrome d'Ondine, est le plus documenté des CHS. C'est une maladie très rare, 1 cas pour 200 000 naissances vivantes en France [2]. Elle se caractérise sur le plan ventilatoire par une réduction importante voire une absence de la chémosensibilité au CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>. Depuis 2003, cette maladie est attribuée à une mutation du gène *PHOX2B* [3] ; la présence de cette mutation est aujourd'hui un critère prépondérant pour le diagnostic. *PHOX2B* code pour un facteur de transcription à homéodomaine dont le rôle est clé dans le développement du système nerveux végétatif. Dans 90% des cas, la mutation concerne l'exon 3 du gène et donne lieu à une expansion de résidus alanine (Polyalanine Repeat Expansion Mutation, PARM). Entre 4 et 13 résidus alanine sont ajoutés aux 20 normalement présents (génotypes pathologiques de 20/24 à 20/33, génotype normal 20/20). La mutation la plus fréquente entraîne l'ajout de 7 résidus alanine sur un des deux allèles, soit un génotype 20/27 [4]. Les autres mutations, plus rares, sont dites non-PARM et sont des mutations non-sens, faux-sens ou induisant un décalage du cadre de lecture [4]. Les phénotypes cliniques sont hétérogènes et dépendent de la mutation [5]. Dans la mesure où il n'y a pas de traitement pharmacologique, la prise en charge de cette pathologie consiste en une ventilation assistée au moins pendant le sommeil et ce tout au long de la vie des patients : ventilation mécanique (invasive ou non) et dans certains cas, recours à un stimulateur phrénique.

## **Les apports des modèles animaux à la physiopathologie du syndrome d'Ondine**

A partir de l'identification du gène *PHOX2B* comme élément clé de la survenue d'un syndrome d'Ondine, l'utilisation de modèles animaux a permis de poser une hypothèse

explicative des troubles respiratoires rencontrés chez les patients CCHS. La souris hétérozygote *Phox2b27Ala/+* (knock-in constitutif de la mutation la plus fréquemment retrouvée chez les patients) se caractérise par un pattern ventilatoire ataxique, une diminution de la ventilation, une absence de réponse à l'hypercapnie et un décès quelques heures après la naissance ; des observations conformes à la description clinique des patients en l'absence de support ventilatoire [6]. Sur le plan histologique, au niveau du réseau neuronal respiratoire, seule une très importante réduction du nombre de neurones PHOX2B-positifs du noyau rétrotrapézoïde (RTN) a été observée [6]. Le RTN est une structure localisée au niveau de la surface ventrale du bulbe rachidien (Figure 1), région considérée au cœur de l'adaptation de la CCR à l'hypercapnie depuis les années 60. Il a été décrit comme une entité neuronale intégrée au réseau respiratoire en 1989 du fait des projections qu'il envoie vers la colonne respiratoire ventrale qui contient le complexe de préBötzing, le générateur de l'inspiration [7, 8]. Très rapidement après sa découverte, le RTN a été associé à l'adaptation de la CCR à des challenges gazeux hypoxique et surtout hypercapnique [9, 10]. Par ailleurs, les travaux de Guyenet et collaborateurs ont établi que les neurones du RTN intrinsèquement chemosensibles au CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>, Phox2b-positifs, VGLUT2-positifs et tyrosine-hydroxylasenégatifs constituent le principal site de la chémosensibilité à l'origine de l'adaptation de la CCR à l'hypercapnie [11]. Enfin, le RTN est intimement associé à un groupe neuronal voisin, le groupe respiratoire parafacial considéré comme générateur de l'expiration dont l'importance est cruciale à la naissance [12]. Pour toutes ces raisons, l'altération du RTN chez la souris *Phox2b27Ala/+* non seulement renforçait l'importance de ce groupe neuronal au cours de challenges hypercapniques mais aussi le plaçait au centre de l'origine des troubles ventilatoires rencontrés chez les patients Ondine. Cette hypothèse a été confortée par les données obtenues sur une souris mutante knock-in conditionnelle dans le RTN, *Egr2cre/+; Phox2b27Ala/+* [13]. Contrairement aux souris *Phox2b27Ala/+*, les souris *Egr2cre/+; 4 Phox2b27Ala/+* survivent à la naissance mais présentent une ventilation diminuée et une absence de réponse ventilatoire à l'hypercapnie. A l'âge adulte, ces souris augmentent leur ventilation en hypercapnie mais de façon nettement diminuée en comparaison de ce qui est observé chez des animaux sauvages (Wild Type, WT). Dans un tel contexte, par homologie avec les données obtenues sur ces modèles animaux, l'hypothèse communément acceptée actuellement est que les troubles ventilatoires rencontrés dans le syndrome d'Ondine soient liés à l'absence et/ou du dysfonctionnement des neurones PHOX2B-positifs du RTN.

## **Les progestatifs de la famille des gonanes, une piste pharmacologique pour la prise en charge des patients Ondine**

En 2010, il a été observé de façon fortuite une récupération de la réponse à l'hypercapnie induite par un test de ré-inhalation de l'air expiré chez deux patientes Ondine adultes [14]. Le questionnement des patientes a conduit à poser l'hypothèse que cette restauration pouvait être liée à la prise d'un progestatif à visée contraceptive, le désogestrel. Le désogestrel est un progestatif de synthèse de la famille des gonanes dont le métabolite actif est l'étonogestrel (ETO, 3-ketodesogestrel). La réponse au stimulus hypercapnique se traduisait par une augmentation de la ventilation liée à l'augmentation de la fréquence respiratoire (fR) et par une augmentation de la pression d'occlusion à 100ms (P0.1), indice reflétant la commande ventilatoire. Une analyse rétrospective des données ventilatoires de ces deux patientes a également mis en évidence une augmentation de la ventilation à l'état basal associée à une augmentation de la fR sans modification du volume courant [15]. Ces surprenantes observations (aucune restauration de la réponse à l'hypercapnie n'avait été relatée chez les patients Ondine avant cette étude de 2010) sont à relier à l'action stimulatrice de la progestérone sur la CCR [16, 17]. Néanmoins, la progestérone n'étant pas efficace chez les patientes Ondine [18], cela a conduit à poser l'hypothèse d'une spécificité d'action de la famille des gonanes à laquelle appartient le désogestrel. Il est à noter par ailleurs, que la correction des troubles ventilatoires des patientes Ondine sous le désogestrel n'est pas systématique [17]. 5 Ces observations ont conduit à des investigations menées chez l'animal WT *in vivo* et *ex vivo* sur des préparations de système nerveux central isolé qui ont mis en évidence que l'étonogestrel modulait la CCR par une action centrale en interagissant avec les systèmes sérotoninergiques bulbaires (Figure 1) et les systèmes orexinergiques hypothalamiques [15, 17, 19, 20]. Ainsi, l'étonogestrel augmente la fréquence respiratoire en absence de tout challenge hypercapnique chez la souris *in vivo* lorsqu'il est appliqué à une dose comparable à la dose clinique des patients placées sous désogestrel [15]. Cette augmentation, également observée sur des préparations *ex vivo* de système nerveux central contenant le bulbe rachidien 1/s'accompagne d'une augmentation du nombre de neurones immunoréactifs pour cFOS (marqueur d'activation neuronale) et pour la sérotonine et 2/est supprimée en présence d'un antagoniste des récepteurs de la 5-HT modulant la CCR [15]. D'autre part, l'étonogestrel renforce l'augmentation de la fR induite par une acidose métabolique (modélisant l'hypercapnie) sur des préparations *ex vivo*, mais uniquement lorsqu'elles contiennent les structures diencephaliques en plus du tronc cérébral [19]. Cette stimulation de l'adaptation de la CCR à l'acidose métabolique dépend de l'activation des

neurones orexinergiques de l'hypothalamus [20]. Elle s'accompagne par ailleurs d'une élévation du nombre de neurones cFOS-positifs dans différentes structures clés du réseau respiratoire, élévation supprimée par un antagoniste des récepteurs à l'orexine à l'exception des neurones sérotoninergiques bulbaires où elle persiste [20]. Les systèmes sérotoninergiques qui semblent donc jouer un rôle clé dans les effets respiratoires du progestatif sont des systèmes reconnus quant à leur action stimulatrice sur la CCR dans un contexte d'hypercapnie [21]. Leur implication suggère donc que le bénéfice respiratoire porté par le désogestrel chez les patients Ondine dépende de l'activation ou la suractivation de voies neuronales impliquant les neurones sérotoninergiques bulbaires (Figure 1). Des explorations à venir devraient permettre de déterminer si l'étonogestrel seul ou associé à des agents sérotoninergiques corrige tout ou une partie des troubles respiratoires présents chez des souris mutantes conditionnelles *Egr2cre/+; Phox2b27Ala/+* qui modélisent le syndrome d'Ondine. 6

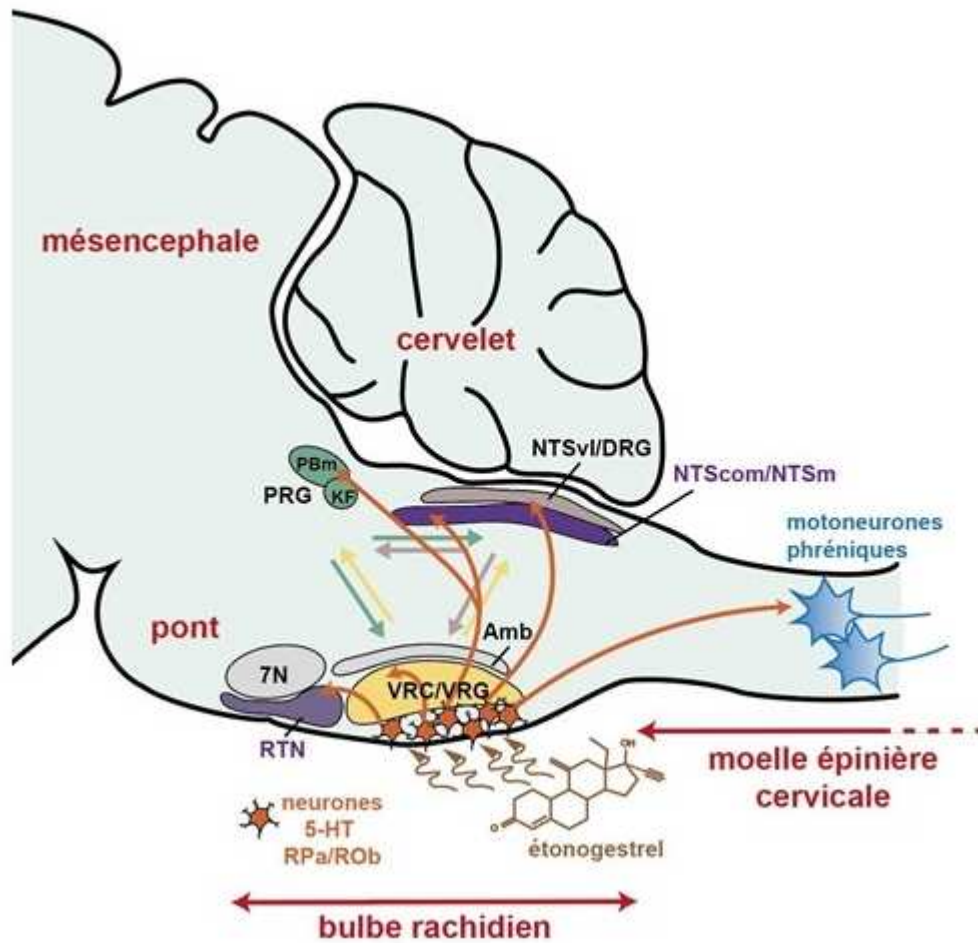


## Légende des figures

### Figure 1

#### **L'activation des neurones sérotonergiques bulbaires par l'étonogestrel, un support aux effets respiratoires du progestatif**

Le réseau neuronal respiratoire est localisé au niveau du bulbe rachidien et du pont. Il inclut d'une part des groupes neuronaux impliqués dans les voies de la chémosensibilité à l'O<sub>2</sub> et au CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup> et d'autre part des groupes neuronaux impliqués dans l'élaboration du rythme respiratoire qui intègrent les informations chémosensibles. Les groupes neuronaux impliqués dans les voies de la chémosensibilité sont le noyau rétrotrapézoïde (RTN), dont les neurones PHOX2B-positifs sont considérés comme le principal site de la chémosensibilité au CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>, et les subdivisions commissurale et médiane du noyau du tractus solitaire (NTScom/NTSm) qui intègrent notamment les informations issues des chémorécepteurs périphériques sensibles à l'O<sub>2</sub>. Les groupes neuronaux impliqués dans l'élaboration du rythme respiratoire sont au nombre de 3 : le groupe respiratoire dorsal (DRG qui correspond à la subdivision ventrolatérale du NTS, NTSvl), le groupe respiratoire ventral (VRG, inclus dans la colonne respiratoire ventrale, VRC, qui comporte différentes structures dont le générateur de l'inspiration le complexe de préBötzinger) et le groupe respiratoire pontique (PRG qui comprend la subdivision médiane du noyau parabrachial et le noyau de Kolliker-Füße, PBm et KF respectivement). La commande centrale respiratoire élaborée par les interactions de ces groupes neuronaux est transmise aux motoneurones phréniques dont les corps cellulaires sont dans la moelle épinière cervicale qui innervent le diaphragme. Chez les patients Ondine, la mutation du gène *PHOX2B* entraîne une très forte perturbation du rythme respiratoire et la perte ou la très forte réduction de la chémosensibilité au CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup> par une atteinte du RTN. Une observation clinique suggère que les progestatifs de la famille des gonanes puissent corriger au moins en partie les troubles respiratoires de ces patients. De récentes données obtenues chez l'animal placent les neurones sérotoninergiques (5-HT) des noyaux du raphé Pallidus et Obscurus (RPa et ROb) au cœur de l'action de ces progestatifs : ils sont stimulés par un de ces progestatifs, l'étonogestrel, ils projettent leur axone vers de nombreuses structures du 9 réseau respiratoire et sont capable de participer à une élévation de la commande respiratoire lors d'une hypercapnie. 7N, noyau facial ; Amb, noyau ambigu.



## Références

1. Carroll M.S., Patwari P.P., Weese-Mayer D.E. Carbon dioxide chemoreception and hypoventilation syndromes with autonomic dysregulation. *J Appl Physiol* 2010 ; 108: 979-88.
2. Trang, H., et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020 ; 15: 252.
3. Amiel, J., et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature Genetics* 2003 ; 33: 459-61.

4. Weese-Mayer D.E., et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future : model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatr Pulmonol* 2009 ; 44: 521-35.
5. Berry-Kravis E.M., et al. Congenital central hypoventilation syndrome : PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ;174: 1139-44.
6. Dubreuil V., et al. A human mutation in Phox2b causes lack of CO<sub>2</sub> chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008 ; 105: 1067-72.
7. Smith J.C., et al. Brainstem projections to the major respiratory neuron populations in the medulla of the cat. *J Comp Neurol* 1989. 281: p. 69-96.
8. Smith J.C., et al. Pre-Botzinger complex : a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991 ; 254: 726-9.
9. Teppema, L.J., et al. Expression of c-fos in the rat brainstem after exposure to hypoxia and to normoxic and hyperoxic hypercapnia. *J Comp Neurol* 1997 ; 388: 169-90.
10. Bodineau L., Cayetanot F., Frugiere A. Possible role of retrotrapezoid nucleus and parapyramidal area in the respiratory response to anoxia: an in vitro study in neonatal rat. *Neurosci Lett* 2000 ;295: 67-9
11. Guyenet P.G., et al. The Retrotrapezoid Nucleus: Central Chemoreceptor and Regulator of Breathing Automaticity. *Trends Neurosci* 2019. 42: 807-24. 12.
12. Onimaru H., Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci* 2003 ; 23: 1478-86.
13. Ramanantsoa N., et al. Breathing without CO<sub>2</sub> Chemosensitivity in Conditional Phox2b Mutants. *Journal of Neuroscience* 2011 ;31: 12880-88.
14. Straus C., et al. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2010 ;171: 171-4.
15. Joubert, F., et al. Desogestrel enhances ventilation in ondine patients : Animal data involving serotonergic systems. *Neuropharmacology* 2016 ; 107: 339-50.
16. Behan M., et al., Sex steroid hormones and the neural control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 ;136: 249-63. 7
17. Loiseau, C., et al. Current Perspectives for the use of Gonane Progesteronergic Drugs in the Treatment of Central Hypoventilation Syndromes. *Curr Neuropharmacol* 2018. 16: 1433-54.
18. Sritippayawan S., et al. Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 :166: 367-9.

19. Loiseau, C., et al. The progestin etonogestrel enhances the respiratory response to metabolic acidosis in newborn rats. Evidence for a mechanism involving supramedullary structures. *Neuroscience Letters* 2014 ; 567: 63-67.
20. Loiseau, C., et al. Orexin Neurons Contribute to Central Modulation of Respiratory Drive by Progestins on ex vivo Newborn Rodent Preparations. *Front Physiol* 2019 ;10: 1200.
21. Teran, F.A., C.A. Massey, and G.B. Richerson, Serotonin neurons and central respiratory chemoreception: where are we now? *Prog Brain Res* 2014. 209: 207- 33.