

# Actualités dans le traitement étiologique de la sclérose latérale amyotrophique

Lucie Ayach<sup>1</sup>, Christophe Curti<sup>2,3</sup>, Marc Montana<sup>1,3</sup>, Pascale Pisano<sup>1</sup> et Patrice Vanelle<sup>2,3</sup>

1 Pharmacie à usage intérieur, Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France

2 Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques, AP-HM, Marseille, France

3 Aix-Marseille Univ, CNRS, Institut de Chimie Radicalaire ICR, UMR 7273, Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, Faculté de Pharmacie, Marseille, France

Texte reçu le 30 mars 2012 ; accepté le 29 janvier 2013

## Mots clés :

sclérose latérale amyotrophique ;  
neurologie ;  
motoneurone ;  
traitement ;  
survie

**Résumé** – La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative rare. Elle se caractérise par la dégénérescence progressive des motoneurons du système nerveux par un ensemble de mécanismes encore mal élucidés. Associant une paralysie des membres et des muscles respiratoires, son évolution est fatale. Le riluzole est le seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement étiologique de la SLA. Aux stades précoces de la maladie, il a démontré une efficacité modeste en prolongeant la survie des patients de quelques mois. Bien que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie ne soient pas encore totalement élucidés, l'évolution des connaissances dans ce domaine a conduit à la réalisation de nombreux essais cliniques portant sur des molécules considérées comme prometteuses et ayant donné de bons résultats lors des études précliniques. Les études portant sur les principaux agents anti-glutamatergiques, anti-oxydants, anti-apoptotiques et sur les facteurs de croissance cellulaire n'ont pas démontré de résultats significatifs sur la prolongation de la survie des patients ou l'amélioration de leur qualité de vie. Enfin, des essais cliniques faisant intervenir des thérapeutiques innovantes ou les cellules souches sont en cours de réalisation et offrent des espoirs plus lointains.

## Keywords:

amyotrophic lateral sclerosis;  
neurology;  
motoneuron;  
treatment;  
survival

**Abstract – Amyotrophic Lateral Sclerosis: Update on Etiological Treatment.** Amyotrophic lateral sclerosis is a rare neurodegenerative disease. It is characterized by motoneurons progressive degeneration. Associated with a paralysis of the legs, arms and the respiratory muscles, its evolution is lethal. Riluzole is the only drug available with a marketing authorisation (autorisation de mise sur le marché [AMM]) in this indication. In the beginning stages of the disease it demonstrated a modest efficacy by prolonging survival for a few months. Although the physiopathological mechanisms of this disease have not been totally solved, the progression of knowledge in recent years in this area led to the development of a large number of neuroprotective agents which showed effective results in animal models of ALS and which could be good candidates for the treatment of ALS. Several clinical trials have been conducted about antiglutamatergic, antioxidant, antiapoptotic agents and growing cell factors but they failed to demonstrate efficacy on survival or quality of life. Therefore, clinical trials using innovative therapeutics and stem cells are ongoing and offer more distant hope.

**Abréviations :** voir en fin d'article.

## 1. Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est une maladie neurodégénérative rare caractérisée par une dégénérescence progressive des neurones moteurs périphériques et centraux situés au niveau du cerveau, de la moelle épinière et du bulbe rachidien. Avec une prévalence d'environ 2 pour 100 000 individus, elle atteint généralement l'adulte entre 50 et 60 ans et se manifeste par un déficit moteur et une atrophie musculaire évoluant rapidement vers une paralysie des membres et des muscles labio-glosso-laryngo-pharyngés. Le décès survient le plus souvent dans les 5 ans après le début de la maladie.<sup>[1]</sup> Les mécanismes physiopathologiques

de la SLA ne sont pas encore élucidés mais il semblerait que la survenue de cette pathologie résulte d'une association de facteurs endogènes (génétiques) et de facteurs exogènes (environnement, tabac). Si 90 % des cas de SLA sont des cas sporadiques et isolés, 10 % des cas sont d'origine familiale. Parmi les formes familiales de SLA, on retrouve dans 20 % des cas des mutations de l'enzyme superoxyde dismutase1 (SOD1), métallo enzyme cytoplasmique qui joue un rôle clé dans la protection des neurones contre le stress oxydant.<sup>[1,2]</sup> À ce jour, plus d'une centaine de mutations de la SOD1 ont été décrites et entraîneraient l'acquisition de nouvelles propriétés, toxiques, par l'enzyme qui aurait alors une réactivité modifiée vis-à-vis de ses substrats habituels (peroxyde d'oxygène et ion

superoxyde).<sup>[3]</sup> La formation en excès d'espèces réactives de l'oxygène serait alors une des causes de la dégénérescence des motoneurones.<sup>[4]</sup> D'autre part, des anomalies de l'homéostasie du calcium intracellulaire, des atteintes mitochondriales ainsi que l'agrégation de protéines intracellulaires ont été observées dans des cultures de motoneurones de souris exprimant une mutation SOD1<sup>G93A</sup> (glycine substituée par alanine en position 93). Ces dysfonctionnements pourraient jouer un rôle dans la mort des motoneurones.<sup>[1,3,4]</sup> De plus, une altération de la vitesse du transport axonal antérograde et rétrograde des motoneurones a été décrite *in vivo* chez des modèles murins de SLA. Cette anomalie serait un élément important dans la pathogénèse de la SLA.<sup>[5]</sup> Une cause bien connue de mort cellulaire neuronale est l'excitotoxicité médiée par un excès de glutamate dans la fente synaptique. Cet excès serait lié, entre autre, à l'inactivation des transporteurs du glutamate des cellules gliales, en particulier EAAT2 exprimés par les astrocytes, qui se chargent de la recapture du neurotransmetteur dans la fente synaptique.<sup>[6]</sup> D'autres hypothèses concernant l'étiologie de la SLA font l'objet de recherches plus récentes. Les déficits en facteurs de croissance cellulaire et en particulier en *vascular endothelial growth factor* (VEGF)<sup>[7]</sup> pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la maladie. En effet, des souris portant des délétions au niveau des régions promotrices du gène codant pour le VEGF ont développé des signes de dégénérescence neuromusculaire évoquant une SLA. D'autre part, des mutations de la protéine *TAR DNA binding protein 43kDa* (TDP-43)<sup>[8]</sup> ont récemment été décrites et retrouvées dans près de 5 % des formes familiales de SLA et pourraient être une des nombreuses causes de la maladie. Il s'agit d'une protéine nucléaire dont la fonction est encore peu connue mais qui aurait certainement un rôle dans la régulation de la transcription des acides ribonucléiques (ARN) messagers. Des formes mutées hyperphosphorylées de la protéine ont été anormalement détectées dans le cytosol de neurones de patients atteints de la maladie formant des inclusions ou agrégats. Ce sont des mutations non sens quasi exclusivement localisées en partie C-terminale de la protéine dont les conséquences sont encore incertaines : il pourrait s'agir d'une perte de fonction ou, au contraire, de l'acquisition de nouvelles propriétés toxiques par la protéine. La fonction exacte de cette protéine et son implication dans la pathogénèse de la SLA restent donc encore à définir. Des mutations d'une autre protéine aux fonctions similaires de celles de TDP-43, la protéine *fused in sarcoma/translocated in liposarcoma* (FUS/TLS), ont également été retrouvées dans environ 5 % des formes familiales de SLA,<sup>[9-11]</sup> mais aussi dans 0,7 % des formes sporadiques.<sup>[12]</sup> D'un point de vue clinique, cette mutation a une importance significative, puisqu'il a été montré que les patients porteurs d'une mutation FUS/TLS ont un âge moyen de début de la maladie significativement plus jeune d'une dizaine d'années par rapport aux patients porteurs d'une mutation SOD1 ( $p = 0,0111$ ) et aux patients atteints d'autres formes de SLA familiales ( $p < 0,0001$ ).<sup>[11]</sup>

De plus, il a été mis en évidence le rôle de Nogo-A, protéine inhibitrice de la croissance axonale exprimée normalement par les oligodendrocytes, dans la survenue de la maladie.<sup>[13]</sup> En effet, elle

a été retrouvée de façon anormale dans des biopsies musculaires de patients atteints de SLA et son expression ectopique à ce niveau affecterait l'intégrité de la jonction neuromusculaire avec désagrégation de l'appareil post-synaptique et rétraction des terminaisons pré-synaptiques. L'ensemble de ces phénomènes conduirait à la dégénérescence progressive des motoneurones.

Récemment, deux équipes ont également mis en évidence le rôle d'une mutation par expansion d'une répétition d'hexanucléotides du gène C9ORF72 du chromosome 9p21 dans la survenue de la SLA.<sup>[14,15]</sup> Une étude rapporte qu'environ 40 % des patients atteints de forme familiale de SLA et qu'environ 7 % des patients atteints de forme sporadique de SLA sont porteurs du gène muté.<sup>[16]</sup> Cette mutation se retrouve également dans une autre pathologie la démence fronto-temporale, et permettrait d'expliquer la fréquence de survenue plus élevée au sein d'une même famille de ces deux pathologies. De plus, le pourcentage important de cas de SLA attribuables à cette mutation a permis d'envisager une meilleure prise en charge diagnostique de la maladie.<sup>[16,17]</sup>

Ainsi, un grand nombre de mécanismes complexes semblent être impliqués dans la pathogénèse de la SLA mais aucune étiologie précise, exacte et définie n'a pu être démontrée. Dans ce contexte, le développement de modèles précliniques adaptés et pertinents apparaît comme une évidence à la fois sur le plan physiopathologique pour étudier les mécanismes moléculaires entraînant la perte progressive des motoneurones mais aussi sur un plan clinique pour évaluer l'efficacité thérapeutique et l'innocuité de nouveaux traitements. À l'heure actuelle, le riluzole (Rilutek®), agent anti-glutamatergique, est le seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SLA et agissant aux stades précoces de la maladie mais ses effets se limitent à une prolongation de la survie des patients de quelques mois seulement.<sup>[2,18]</sup> Depuis quelques années, des agents agissant comme neuroprotecteurs et de nouvelles approches thérapeutiques, considérées comme prometteuses, sont testés et évalués chez l'animal et au cours d'essais cliniques chez l'homme.

## 2. Modèles précliniques animaux de SLA

La découverte des diverses mutations génétiques liées au développement de la maladie a permis la mise en place de différents modèles animaux de SLA. Le choix de ces modèles animaux doit être raisonné et est fondamental dans la validité de l'extrapolation qui sera faite à l'homme. Le tableau I présente les principaux modèles animaux de SLA développés à partir des hypothèses sur la pathogénie de la maladie ainsi que leurs limites.<sup>[19-22]</sup>

Dans la SLA, le modèle animal le plus couramment utilisé actuellement est la souris transgénique, dont le génome a été modifié par l'introduction d'un gène étranger et en particulier les souris portant des mutations SOD1.<sup>[22]</sup> Ces dernières années, ce modèle est particulièrement utilisé pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques car il présente les principales caractéristiques pathogéniques

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578987>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578987>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)