

Royaume du Maroc
Université Mohammed V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس - السويصي
كلية الطب والصيدلة
الرباط

ANNEE : 2009

THESE N°: 31

LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : CONCEPTS FONDAMENTAUX ET PERSPECTIVES DE TRAITEMENT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed ERRADI
Né le 25 Juillet 1981 à Biougra

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : sclérose latérale amyotrophique – maladies du motoneurone –
maladie de CHARCOT – Guam – maladies neurodégénératives.

JURY

Mr. M. YAHYAOUI

Professeur de Neurologie

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mme. N. BIROUK

Professeur de Neurologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



أطروحة رقم : 31

سنة : 2009

التصلب الجانبي المخل بالعضل : المفاهيم الأساسية والآفاق العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : محمد الراضي
المزاداد في 25 يوليوز 1981 ببيوكري

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التصلب الجانبي المخل بالعضل – أمراض العصب الحركي – داء شاركوت –
غوام – الأمراض التنكسية العصبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد يحيوي

أستاذ في أمراض الأعصاب

مشرف

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

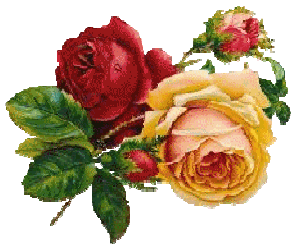
السيد: محمد عدناوي

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: نزهة بيروك

أستاذة في أمراض الأعصاب

Remerciements



*À Notre Maître et Président de Thèse
Monsieur Mohamed Yahyaoui
Professeur de Neurologie*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de
présider notre jury de thèse.*

*Votre modestie jointe à votre compétence seront pour
nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre
considération et de notre profonde estime.*

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur Jamal Taoufik
Professeur de Chimie thérapeutique*

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider au cours de ce travail avec bienveillance et rigueur.

Vous nous avez toujours recueillis avec gentillesse et sympathie.

Par vos conseils, toujours judicieux, tout au long de l'élaboration de ce travail, par vos remarques et par votre patience, vous avez été pour nous un soutien constant.

Veillez trouver ici, le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance et admiration.

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur Mohamed Adnaoui
Professeur de médecine interne*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame Nazha Birouk,
Professeur de neurologie*

Vous nous faites un grand bonheur en acceptant de juger notre travail.

Malgré vos préoccupations, vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été très touché.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

*À ma sœur,
mes parents ...
et mes enseignants.*

Abréviations



ADN ou <i>DNA</i>	: Acide désoxyribonucléique
AMP ou <i>PMA</i>	: Atrophie musculaire progressive
AMPA	: Acide-2-Amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4- isoxazolyle)-Propionique
AMPAR	: Récepteurs d'Acide 2-Amino-3-(3-hydroxy-5- Méthyl-4- isoxazolyle)-Propionique
AMPARnc	: Antagonistes non compétitifs des récepteurs d'Acide 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4- isoxazolyle)- Propionique
ARN ou <i>RNA</i>	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
BMAA	: Bêta méthylamino L-alanine
CDP ou <i>PDC</i>	: Complexe démence parkinsonisme
CNS-LS	: <i>Center for Neurologic Study-Lability Scale</i>
DM	: Dextrométhorphan
ED50	: <i>Effective dose 1/2</i>
EMA	: Agence européenne pour l'évaluation des produits Médicaux
Fas	: <i>Apoptosis Stimulating Fragment</i>
FasG	: Gène codant aux récepteurs <i>Apoptosis Stimulating Fragment</i>
FasR	: Récepteurs d' <i>Apoptosis Stimulating Fragment</i>
FCS ou <i>CSF</i>	: Fluide cérébrospinal
<i>FDA</i>	: <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	: Acide gamma amino butyrique
Gln	: Glutamine
Glu ou GLU	: Glutamate
Glx	: Glutamate et glutamine
<i>ICE-Like</i>	: <i>Interleukine-1 beta converting enzyme like</i>

MAM	: Méthylazoxy-méthanol
MNI ou <i>LMN</i>	: Motoneurone inférieur
MNS ou <i>UMN</i>	: Motoneurone supérieur
ONS ou <i>NOS</i>	: Oxyde nitrique synthase
ONSe ou <i>eNOS</i>	: Oxyde nitrique synthase endothéliale
ONSi ou <i>iNOS</i>	: Oxyde nitrique synthase inductible
ONSn ou <i>nNOS</i>	: Oxyde nitrique synthase neuronale
PLP	: Phosphate de pyridoxal
Q	: Quinidine
SLA	: Sclérose latérale amyotrophique
SOD	: Superoxyde dismutase
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
ZEP TF	: <i>Zinc finger DNA-binding protein transcription factor.</i>

Table des matières



INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : GENERALITES	3
I. Définitions	4
1. La sclérose latérale amyotrophique.....	4
2. Synonymes et dénominations équivalentes.....	5
3. Ne pas confondre avec	6
3.1. La sclérose en plaques	6
3.2. La maladie de Charcot-Marie-Tooth	7
3.3. La poliomyélite	7
II. Historique	8
▪ Découverte et première description	8
▪ Grands pas dans la thérapie de la sclérose latérale amyotrophique	8
CHAPITRE II : RAPPELS – DIAGNOSTIC	9
I. Place de la sclérose latérale amyotrophique parmi les maladies neurodégénératives.....	10
A. Dénominateurs communs aux maladies neurodégénératives	10
B. Place de la sclérose latérale amyotrophique parmi les maladies neurodégénératives	11
1. Maladies du motoneurone.....	11
2. Maladies du motoneurone familiales	11
3. Maladies neuromusculaires.....	13
4. Désordres de la corne antérieure.....	13
5. Autres maladies neurodégénératives.....	13
II. Diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique	14
A. Diagnostic clinique	15
1. Signes d’appel initiaux.....	15
2. Diagnostic clinique facile de la sclérose latérale amyotrophique	15
2.1. Signes d’atteinte du motoneurone inférieur	15
▪ Étage spinal	15
▪ Étage bulbaire	16
2.2. Signes d’atteinte du motoneurone supérieur	16
2.3. Signes négatifs	17
2.4. Formes cliniques	17
▪ Forme à début brachial	17
▪ Forme débutant au membre inférieur	17
▪ Forme bulbaire.....	17
3. Diagnostic clinique plus difficile de la sclérose latérale amyotrophique.....	19
3.1. Forme pseudo-polynévritique	19
3.2. Forme bulbaire partielle	19
3.3. Forme spinale	19
3.4. Forme pyramidale	19
3.5. Forme débutant par des signes cognitifs	20
3.6. Forme du sujet âgé	20
3.7. Formes familiales	20
3.8. Forme à début brutal	20
3.9. Formes dites "SLA plus"	20
B. Diagnostic électroneuromyographique	21
1. Diagnostic positif.....	21
2. Diagnostic électroneuromyographique	21
III. Épidémiologie.....	23

CHAPITRE III : ANATOMOPATHOLOGIE –PHYSIOPATHOLOGIE	24
I. Anatomopathologie de la sclérose latérale amyotrophique	25
A. Rappel anatomique des voies motrices descendantes (Système moteur).....	25
B. Anatomopathologie.....	29
1. Identification des lésions.....	29
2. Qualité histologique des lésions.....	31
II. Etiologie – physiopathologie.....	33
A. Rappel sur la physiologie du système moteur	33
B. Etiologie – physiopathologie	34
1. Stress oxydatif.....	35
2. Facteurs génétiques.....	43
3. Facteurs environnementaux	47
3.1. La sclérose latérale amyotrophique et le service militaire	47
3.2. La sclérose latérale amyotrophique "Guamienne"	49
▪ Effets neurotoxiques de la bêta-méthylamino-L-alanine	51
▪ Mécanisme d'action.....	52
▪ Structure	52
4. L'excitotoxicité.....	58
5. Origine virale	63
6. Dysfonctionnement de l'apoptose.....	68
7. Origine immunitaire et inflammatoire	77
CHAPITRE IV : TRAITEMENT	80
A. Traitement et prise en charge	82
1. Riluzole.....	82
1.1. Chimie	82
1.2. Propriétés pharmacologiques du Riluzole	82
1.3. Mécanisme d'action	83
1.4. Efficacité	83
1.5. Effets indésirables et suivi du traitement	86
2. Soins palliatifs.....	86
3. Physiothérapie.....	86
4. Ergothérapie.....	86
5. Dysarthrie.....	87
6. Dysphagie	87
6.1. Diététique	87
6.2. Gastrostomie Endoscopique Percutanée	87
7. Salivation – sialorrhée.....	87
8. Production de mucus épais.....	88
9. Spasticité et crampes musculaires.....	88
10. Constipation	89
11. Défaillance ventilatoire.....	89
12. Douleur	90
13. Conséquences psychologiques.....	90
B. Essais cliniques et perspectives d'avenir	91
1. Analogues structuraux du Riluzole.....	91
1.1. Synthèse	92
1.2. Relation structure-activité	93
1.3. Optimisation	94
2. Dextrométhorphane.....	96
3. Quinidine	99
4. Interféron bêta-1a.....	99
5. Mélatonine	100
6. Minocycline	102
7. Ceftriaxone.....	103
8. Lithium.....	105

TABLE DES MATIERES

8.1. Contexte	105
8.2. Essais précliniques	105
8.3. Essais cliniques	107
9. Tamoxifène	107
10. Thalidomide et Lénalidomide	108
10.1. Structures	108
10.2. Essais précliniques	108
10.3. Mécanisme d'action	111
10.4. Statut	111
11. Talampanel.....	112
11.1. Contexte	112
11.2. Effets et propriétés pharmacologiques	113
11.3. Indications du Talampanel	113
11.4. Essais précliniques	113
11.5. Mécanisme d'action	114
11.6. Statut	114
11.7. Développement	114
12. Acétate de Glatiramère - Copaxone®	116
12.1. Constituants	116
12.2. Structure	116
12.3. Contexte	116
12.4. Propriétés et mécanisme d'action	116
12.5. Essais cliniques	117
13. SB-509	117
14. Valproate de sodium	118
14.1. Structure	118
14.2. Mécanisme d'action	118
14.3. Conséquences thérapeutiques	118
15. Sélégiline - Déprényl	119
15.1. Structure	119
15.2. Contexte	119
15.3. Essais cliniques	119
16. Arimoclomol	120
16.1. Structure	120
16.2. Propriétés et mécanisme d'action	121
16.3. Essais cliniques	121
16.4. Statut	121
17. PYM50018 - Myogane®	121
17.1. Structure	121
17.2. Activités pharmacologiques	121
17.3. Essais cliniques et précliniques	122
17.4. Status	123
18. Principaux agents neuro-protecteurs en essais cliniques	124
18.1. La TCH346	124
18.2. La co-Q10	124
18.3. AEOL 10150	124
18.4. Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et cellules souches	124
18.5. Les Quinoxalinediones	127
CONCLUSION	128
RESUMES.....	131
GLOSSAIRE.....	134
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	137

Introduction



Ce travail est consacré à l'étude de la sclérose latérale amyotrophique, maladie considérée aujourd'hui comme rare mais très invalidante tant sur le plan socio-moral que clinique.

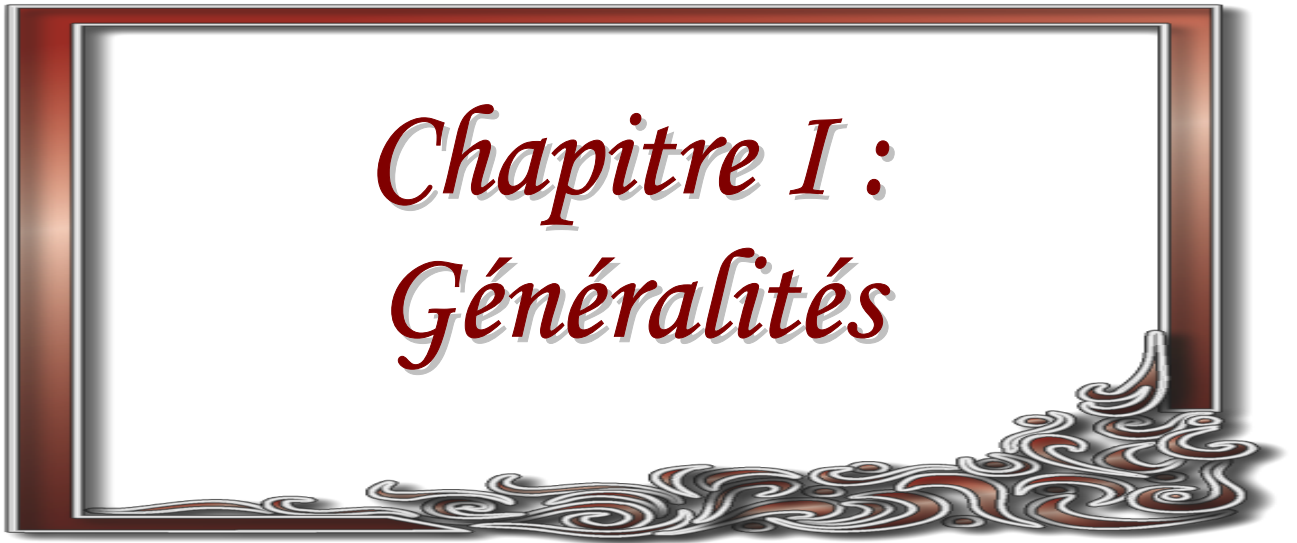
Affection neuromusculaire encore incurable, la sclérose latérale amyotrophique fait annuellement plus de victimes (décès) que la sclérose en plaques, la dystrophie musculaire et la fibrose kystique réunies.

L'espérance de vie est de 2-5 ans après diagnostic dans des conditions de survie. On confond souvent cette maladie à évolution rapide avec la sclérose en plaques, qui évolue par poussées irrégulières et dont les personnes atteintes peuvent vivre plus longtemps.

Bien que la sclérose latérale amyotrophique ait été découverte et décrite depuis plus de 150 ans (J.M. Charcot 1869), peu de progrès ont été réalisés tant au niveau de la pathogenèse et le mécanisme lésionnel de la maladie, qu'au niveau de la prise en charge des patients.

Pour toutes ces raisons, il nous a paru intéressant de faire le point des connaissances actuelles sur cette maladie. Pour cela, nous allons aborder successivement les étiologies de la SLA, les mécanismes physiopathologiques et lésionnels responsables de l'atteinte et à partir de là, les voies thérapeutiques actuelles et celles que l'on peut exploiter dans l'avenir en vue d'un traitement curatif.

Chapitre I : Généralités



I. DEFINITIONS :

1. La sclérose latérale amyotrophique :

C'est un désordre neurodégénératif progressif caractérisé par la perte des motoneurons dans la corde spinale, le tronc cérébral et le cortex moteur [1]. Lorsque les motoneurons ne peuvent plus envoyer des impulsions aux muscles, ces derniers commencent à s'atrophier, causant une faiblesse musculaire intense [2].

C'est la forme la plus commune des maladies du motoneurone évaluées au laboratoire d'électromyogramme. Elle est caractérisée par une dégénérescence du motoneurone supérieur (corticospinal ou central dans le cortex moteur) et inférieur (spinal ou périphérique dans le tronc cérébral et la corde spinale) incluant plusieurs régions du corps (crânienne, cervicale, thoracique et lombo-sacrée) [3].

La perte des motoneurons commence généralement dans une région du corps, elle est asymétrique, et plus tard devient évidente dans d'autres régions. Les résultats clinique et électrophysiologique dépendent du segment impliqué et de la gravité de son implication. Tandis que la reconnaissance de l'implication du motoneurone dépend des signes cliniques, les études de routine d'Analyse dispersive en énergie sont d'une grande aide dans l'identification des anomalies du motoneurone inférieur, avant même qu'elles soient cliniquement reconnaissables [4].

"Amyotrophique" fait référence à l'atrophie musculaire, faiblesse, fasciculation qui retrace l'atteinte du motoneurone inférieur. "Sclérose latérale" fait référence à la dureté à la palpation de la colonne latérale de la corde spinale dans des spécimens d'autopsie, où la gliose suit la dégénérescence de la voie corticospinale. En effet, la perte des motoneurons dans le cortex est suivie par la dégénérescence des voies descendantes corticospinales, les voies axonales dégénérées sont remplacées par un tissu glottique responsable du caractère "sclérotique" de la maladie [5]. Les résultats cliniques sont des signes du

motoneurone supérieur: réflexes tendineux hyperactifs, signe de Hoffmann, clonus et signe de Babinski.

Jean Martin CHARCOT (1825-1893), médecin français fondateur de la neurologie moderne, est le premier à avoir décrit la sclérose latérale amyotrophique [6].

Par définition la sclérose latérale amyotrophique met en jeu un dysfonctionnement progressif et graduel des motoneurones supérieurs et aussi des motoneurones inférieurs.

Techniquement, si un patient a seulement une affection des motoneurones inférieurs, le désordre est appelé maladie de la corne antérieure ou atrophie musculaire spinale. La maladie du motoneurone supérieur pur est connue sous le nom de sclérose latérale primaire. Certains patients ont des troubles qui affectent la parole, la déglutition (aplasié bulbaire progressive) [7-10].

A l'autopsie, il y a perte des cellules pyramidales du cortex moteur, avec atrophie du tronc cérébral et de la corde spinale. Les voies corticospinales sont dégénérées et glottiques. Les nerfs des racines ventrales sont atrophiés, et il y a une évidence microscopique de dénervation et de réinnervation des muscles [11].

2.Synonymes et dénominations équivalentes :

Puisque ce sont les neurones moteurs qui sont en cause dans cette maladie, la sclérose latérale amyotrophique porte aussi le nom de maladie du motoneurone (mais elle n'est pas la seule, la post-polio et l'amyotrophie spinale progressive sont aussi des maladies du motoneurone ... voir plus loin).

En Europe, on lui donne encore le nom de "maladie de Charcot", du nom de celui qui a décrit pour la première fois la sclérose latérale amyotrophique, en 1869.

En Amérique du Nord, on l'appelle aussi maladie de *Lou Gehrig*, en référence à un joueur vedette du baseball professionnel américain des années 30, décédé en 1941, des suites de la sclérose latérale amyotrophique.

En anglais, la maladie porte les noms de *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *Motor Neuron Disease*, *CHARCOT's disease*, *Lou Gehrig's disease* ou encore *Lytico* [12, 13].

3. Ne pas confondre avec:

La SLA est souvent confondue avec d'autres maladies :

- Elle fait partie des amyotrophies spinales progressives caractérisées par une atrophie musculaire évolutive secondaire à des lésions dégénératives des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière.
- Elle doit être distinguée des autres amyotrophies spinales pures, en règle d'évolution prolongée.

3.1. La sclérose en plaques :

Bien qu'elles soient des maladies neuro-dégénératives, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques sont deux maladies tout à fait distinctes. La principale raison de la confusion vient du mot "sclérose".

Une autre raison de la confusion vient du fait qu'il s'agit dans les deux cas d'une maladie neurologique, présentant, à première vue, des symptômes semblables. Une façon simple de différencier chacune de ces maladies est de comprendre leurs fonctionnements ainsi que la progression qu'elles prendront.

La sclérose en plaques est une maladie de la myéline et non du neurone. La myéline est une enveloppe de protéines qui entoure l'axone, partie allongée du neurone et qui participe à la conduction de l'influx nerveux. Au plan histopathologique, le cerveau des malades présente des lésions bien circonscrites qui forment des "plaques", d'où le nom de la maladie. Ces lésions ne concernent

que la myéline du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), épargnant la myéline des nerfs périphériques. Les formes, l'évolution et le pronostic de la sclérose en plaques en font une maladie tout à fait différente de la sclérose latérale amyotrophique.

3.2.La maladie de Charcot-Marie-Tooth

C'est une autre maladie parfois confondue avec la sclérose latérale amyotrophique. Cette maladie neuromusculaire héréditaire et non mortelle fut décrite en 1886 par Charcot, Marie et Tooth, d'où le nom de la maladie. (Elle est parfois appelée amyotrophie neurogène). L'origine de la confusion vient du fait que la sclérose latérale amyotrophique fut décrite, elle aussi, par J. M. Charcot, et qu'elle soit parfois appelée Maladie de Charcot, particulièrement en Europe.

La maladie de Charcot-Marie-Tooth, qui atteint 30 000 (8500 cas/ans) personnes en France (10 fois plus que la sclérose latérale amyotrophique), s'attaque aux nerfs périphériques entraînant une amyotrophie, en particulier des mollets, des cuisses, des avant-bras et des mains. L'évolution est généralement lente et la maladie n'entame pas l'espérance de vie. Le degré d'handicap peut aller d'une simple gêne à la marche, jusqu'à l'usage d'un fauteuil roulant (près de 10% des cas).

3.3.La poliomyélite

C'est la maladie qui s'apparente le plus à la sclérose latérale amyotrophique. En effet, cette maladie ne touche aussi que le système nerveux moteur, sauf qu'elle est aiguë, elle évolue en un seul temps plutôt que chroniquement, comme c'est le cas pour la sclérose latérale amyotrophique. La poliomyélite, toutefois, est due à une infection virale, alors qu'on n'a pas encore prouvé avec certitude que la sclérose latérale amyotrophique puisse être due à un virus (voir origine virale).

II. HISTORIQUE :

▪ Découverte et première description :

La sclérose latérale amyotrophique a été décrite pour la première fois en 1869 chez une patiente par le neurologue français Jean Martin CHARCOT, dans l'année qui suit la découverte de la sclérose en plaques. Les travaux de CHARCOT sur la SLA ont été publiés en 1874.

Guillaume Duchenne de Boulogne, le maître de Charcot, avait étudié la SLA en 1850, et pensait à l'époque qu'elle était d'origine musculaire pure.

Les travaux conjoints de J.M. Charcot et G. Duchenne ont mis au point l'atrophie musculaire associée à la forme bulbaire de la sclérose latérale amyotrophique [\[14\]](#).

Dans les années 1950, il a été observé que le L-Glutamate, qui est le principal acide aminé exciteur du système nerveux central des mammifères, peut exercer des effets toxiques sur le système nerveux et peut provoquer la mort des cellules neuronales sous certaines conditions. Cette relation entre la fonction physiologique du Glutamate comme acide aminé exciteur et son effet pathologique, désignée par le terme "excitotoxicité" est introduite dans les années 1970 par Olney *et al.* [\[15\]](#).

▪ Grands pas dans la thérapie de la sclérose latérale amyotrophique :

En 1995, le Riluzole a été approuvé par la *FDA* comme traitement médicamenteux standard de la sclérose latérale amyotrophique, il reste jusqu'à aujourd'hui le traitement de base de la maladie. Le Riluzole est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée et à la trachéotomie chez les patients atteints de SLA [\[16-19\]](#).

Chapitre II :
Rappels – diagnostic



I. PLACE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE PARMIS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES :

A. DENOMINATEURS COMMUNS AUX MALADIES NEURODEGENERATIVES :

Ces maladies ont en commun une:

- Chronicité et progressivité,
- Liaison avec l'âge,
- Perte cellulaire / Mort neuronale,
- Sélectivité de l'atteinte (systèmes cognitifs, sensoriels, moteurs).

Toutes les maladies neurodégénératives se caractérisent par :

- Des agrégations protéiques,
- Des phénomènes conséquents d'apoptose.

Conséquences thérapeutiques :

- Lutter contre ces agrégations,
- Antagoniser l'apoptose,
- Analogie avec l'encéphalopathie spongiforme,
- Aucun médicament ne répond à ces objectifs.

B. PLACE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE PARMIS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES : [20]

1. Maladies du motoneurone

C'est un groupe de neuropathies axonales qui rassemble toutes les affections et désordres neurologiques touchant l'unité fonctionnelle responsable de la motricité au niveau du système nerveux central : le motoneurone ([Schéma .1 et tableau .1](#)).

- La Sclérose latérale primaire : forme de début de la SLA,
- La Sclérose latérale amyotrophique: dégénérescence des motoneurones,
- L'Atrophie musculaire progressive,
- L'Atrophie musculaire spinale,
- L'Atrophie musculaire bulbo-spinale liée à X ou syndrome Kennedy,
- La Paralyse bulbaire et pseudo-bulbaire,
- La Poliomyélite et la post-polio.

2. Maladies du motoneurone familiales [21]

La sclérose latérale amyotrophique familiale (5 à 10% des cas),

- L'Atrophie musculaire spinale,
- L'Atrophie musculaire bulbo-spinale (syndrome Kennedy),
- La Paraplégie héréditaire spastique,
- La Sclérose latérale amyotrophique/Parkinson - Démence Guamienne,
- Les Gangliosidoses,
- Autres.

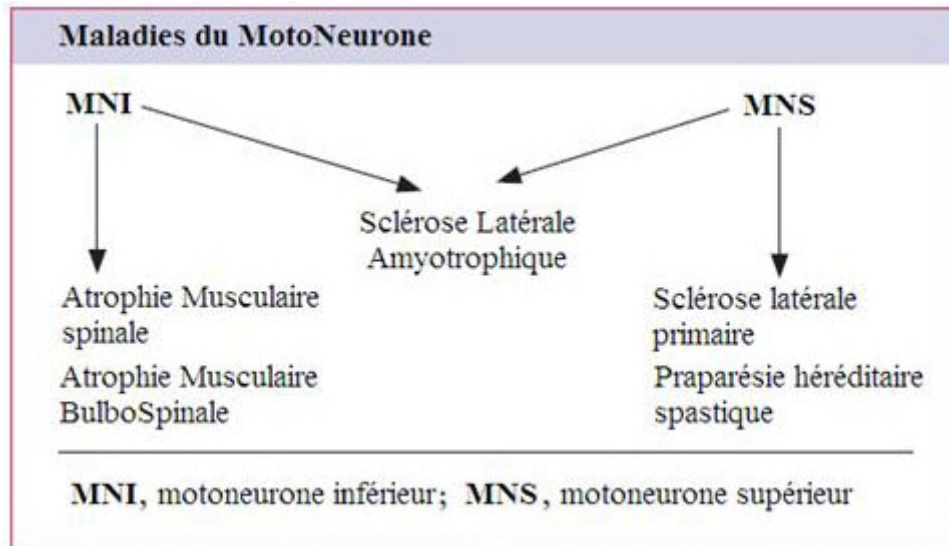


Schéma .1
Les maladies du motoneurone selon les motoneurones impliqués [22].

Tableau .1 récapitulatif de quelques maladies du motoneurone selon le siège de l'atteinte (dégénérescence) [21, 22].

Siège de l'atteinte	MNS	MNI
Sclérose latérale amyotrophique	Oui	Oui
Sclérose latérale primaire	Oui	Non
Atrophie musculaire progressive (AMP ou AMSP)	Non	Oui
Aplasie bulbaire progressive	Non	Oui région bulbaire
Aplasie pseudobulbaire	Oui région bulbaire	Non
Paraplégie spastique héréditaire	Oui extrémité des MNS	Non
Syndrome Kennedy	Non	Oui

Les maladies du motoneurone sont classées en trois groupes selon les motoneurones affectés. On distingue les maladies du motoneurone à dégénérescence de motoneurones inférieurs isolée (atrophie musculaire spinale et bulbospinale), de motoneurones supérieurs isolée (la sclérose latérale primaire et la paraplégie héréditaire spastique) et les maladies du motoneurone à dégénérescence mixte (la sclérose latérale amyotrophique).
MNS= motoneurone supérieur (avec syndrome neurogène central) ;
MNI= motoneurone inférieur (avec syndrome neurogène périphérique).

3. Maladies neuromusculaires :

La SLA fait partie des maladies neuromusculaires à côté de :

- Autres maladies du motoneurone (Atrophie musculaire spinale I-IV, Atrophie musculaire Bulbo-spinale X),
- Dystrophie musculaire,
- Canopathies (Channelopathies),
- Myopathies du stockage du glycogène,
- Myopathies du stockage des lipides,
- Myopathies mitochondriales,
- Neuropathies (Charcot-Marie-Tooth, Poly neuropathies héréditaires),
- Poly neuropathies amyloïdes familiales,
- Neuropathies mitochondriales,
- Myasthénie gravis,
- Maladie de Pompe.

4. Désordres de la corne antérieure : [\[22\]](#)

- La sclérose latérale amyotrophique,
- La maladie de motoneurone paranéoplasique,
- L'infection au virus du "West-Nile »,
- La poliomyélite aiguë,
- L'atrophie musculaire spinale.

5. Autres maladies neurodégénératives:

- La sclérose latérale amyotrophique,
- La Maladie d'Alzheimer : Cognition (neurones des structures limbiques, hippocampe, amygdala, cellules de la mémoire et la pensée),
- La Maladie de Parkinson : Motricité (déplétion dopaminergique),
- La Maladie de Huntington,
- L'Atrophie multi système.

II. DIAGNOSTIC DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :

La fédération mondiale de la neurologie a établi lors du symposium d'El Escorial en Espagne en 1990, les "critères de diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique" (*El Escorial criteria*). Selon cette convention, le diagnostic de la maladie requiert:

La présence de:

- + Evidence d'une dégénérescence du motoneurone inférieur (par des examens clinique, électro-physiologique ou neuropathologique) ;
- + Evidence d'une dégénérescence du motoneurone inférieur (par des examens cliniques) ;
- + Envahissement progressif des symptômes ou signes dans une région ou vers d'autres territoires (réf. historique des examens).

L'absence de :

- Evidence électro-physiologique et pathologique d'autres processus pathologiques qui peuvent expliquer les signes de la dégénérescence des motoneurons supérieurs et/ou motoneurons inférieurs ;
- Evidence en neuro-imagerie d'autres processus pathologiques qui peuvent expliquer les signes cliniques électro-physiologiques observés [\[4, 21\]](#).

En pratique, le diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique est réalisé en deux temps : le diagnostic clinique et le diagnostic électroneuromyographique.

L'utilité des critères d'El Escorial 1990 révisés ou critères d'Airlie House 1998, est limitée car ils ont été construits pour la réalisation des essais cliniques et non pour aider au diagnostic.

A. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

1. Signes d'appel initiaux :

Pris isolément, ils ne sont ni spécifiques (pathognomiques), ni évocateurs de la maladie. En revanche, leur présence et leur persistance justifient un examen par un neurologue. Il peut s'agir :

- d'un déficit moteur d'un ou plusieurs membres ;
- de troubles de la phonation et de la déglutition ;
- d'une amyotrophie ;
- de douleurs musculaires,
- de crampes ;
- de fasciculations ;
- de troubles ou de difficultés à la marche ;
- de raideurs ;
- d'entorses à répétition.

Il est possible de distinguer les formes classiques de sclérose latérale amyotrophique, celles de diagnostic facile et les formes de diagnostic plus difficile.

2. Diagnostic clinique facile de la sclérose latérale amyotrophique :

Il repose sur l'association de signes d'atteinte du motoneurone inférieur et du motoneurone supérieur d'évolution progressive. Les signes négatifs sont une aide importante au diagnostic.

2.1. Signes d'atteinte du motoneurone inférieur :

▪ Étage spinal :

- faiblesse et déficit moteur ;
- amyotrophie : signe précoce, elle peut précéder le déficit moteur ;
- crampes ;

- fasciculations : elles existent au niveau des muscles amyotrophiés, mais aussi dans d'autres muscles apparemment sains ;
- hypotonie.

- Étage bulbaire :

- troubles de la déglutition, dysphonie et dysarthrie ;
- amyotrophie linguale avec fasciculations ;
- voile flasque et aréactif ;
- stase salivaire.

Quel que soit le niveau lésionnel, l'atteinte du motoneurone inférieur est remarquable par deux caractères séméiologiques évocateurs : les fasciculations et l'absence de troubles sensitifs objectifs.

2.2. Signes d'atteinte du motoneurone supérieur :

Leur présence confère une singularité clinique à l'amyotrophie :

- réflexes ostéo-tendineux conservés ou exagérés dans un territoire amyotrophié ;
- hypertonie spastique ;
- signes pseudo-bulbaires : rires et pleurs spasmodiques, trouble de la phonation, de la déglutition, exagération des réflexes nauséux et massétériens, bâillement fréquent, clonus du menton, dissociation automatico-volontaire du voile du palais.

L'atteinte du motoneurone supérieur possède dans la SLA des caractères particuliers puisque, dans la moitié des cas, il n'y a pas de signes de Babinski et les réflexes cutanés abdominaux sont souvent conservés. En revanche, le réflexe palmo-mentonnier est très souvent présent et exagéré [\[9, 23\]](#).

2.3. Signes négatifs :

Absence de :

- troubles sensitifs ;
- paralysies oculo-motrices ;
- troubles sphinctériens ;
- troubles cognitifs marqués apparaissent d'exception (syndrome démence fronto-temporale / parkinsonisme complexe du Guam).

2.4. Formes cliniques

Un certain nombre de formes cliniques sont très évocatrices.

▪ Forme à début brachial :

Elle est le plus souvent une atteinte unilatérale et distale de la main avec un déficit moteur se traduisant par une faiblesse de la pince pouce-index, une maladresse gestuelle, une diminution de l'opposition aboutissant à une main plate. L'amyotrophie touche les muscles des éminences thénar, hypothénar et les muscles interosseux. La conservation des réflexes dans les territoires cliniquement déficitaires et/ou amyotrophiques est caractéristique du diagnostic. Les fasciculations sont précoces et évocatrices si elles débordent le territoire déficitaire. L'absence de trouble sensitif est la règle.

▪ Forme débutant au membre inférieur :

Elle réalise une atteinte distale et unilatérale se traduisant par un pied tombant ou un steppage. L'atrophie de la loge antéro-externe avec conservation, voire exagération, des réflexes rotuliens et achilléens, les fasciculations, le caractère progressif et l'absence de troubles sensitifs évoquent le diagnostic.

▪ Forme bulbaire :

Les signes bulbaires inaugurent la maladie dans 19 à 35 % des cas. Elle réalise un tableau de paralysie labio-glosso-pharyngo-laryngée. Les troubles de la

phonation et de l'élocution se traduisent par une dysarthrie, une voix mal articulée, qui devient nasonnée puis incompréhensible. Les troubles de la déglutition prédominent pour les liquides. À l'examen, la langue est le siège de fasciculations visibles au repos, puis d'une atrophie des bords latéraux. La mobilité de la langue et du voile diminue, le réflexe du voile reste longtemps présent.

Lors d'une atteinte pseudo-bulbaire, les réflexes naso-palpébral et massétérien sont vifs et peuvent s'associer à un rire et pleur spasmodiques, et à un clonus du menton, avec dissociation automatico-volontaire du voile ([Tableau .2](#)).

Tableau .2 Comparatif des signes cliniques des lésions du motoneurone selon le siège de ces lésions [24]

Siège des lésions	MNS	MNI
Volume	Normal (sauf exceptions)	Perte musculaire
Tonicité	Augmentée (spastique)	Diminuée
Fasciculations	Absentes	Présentes
Faiblesse	Modèle pyramidal Extrémités Supérieure: extenseurs plus faibles Extrémités inférieure: fléchisseurs plus faibles	Lésion spécifique i.e. racine, nerf
Réflexes	Conservés -> Augmentés	Diminués -> absents
Réflexe plantaire	Extenseur (signe de Babinski)	fléchisseur
Autres (aplasie faciale)	Faiblesse de la face controlatérale inférieure basse : front respecté Contrôle volontaire des expressions faciales est perdu mais les mouvements émotionnels involontaires sont maintenus (épargnés)	- La face entière sur le coté ipsilatéral est faible. - Mouvements volontaires et involontaires sont affectés.

MNS= motoneurone supérieur (avec syndrome neurogène centrale)

MNI= motoneurone inferieur (avec syndrome neurogène périphérique)

3.Diagnostic clinique plus difficile de la sclérose latérale amyotrophique :

Des formes inhabituelles peuvent contribuer au retard du diagnostique et nécessitent le plus souvent une stratégie d'examens complémentaires.

3.1.Forme pseudo-polynévritique :

Elle se caractérise par une atteinte bilatérale, dont le début a été asynchrone de quelques semaines, avec à l'examen un déficit moteur, une amyotrophie distale des membres inférieurs et une abolition des réflexes achilléens. Les réflexes rotuliens sont parfois vifs. L'évolution est classiquement lente avec apparition secondaire d'une atteinte des membres supérieurs et d'un syndrome pyramidal.

3.2.Forme bulbaire partielle :

La stase salivaire, la dysarthrie et la dysphonie isolées posent le problème du diagnostic différentiel avec une myasthénie, une pathologie d'Oto-rhino-laryngologie. Un examen soigneux de la sphère ORL est nécessaire.

3.3.Forme spinale :

L'amyotrophie et le déficit moteur touchent les épaules (muscles sus et sous-épineux, deltoïdes). Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis et il n'y a pas de signe clinique d'atteinte du motoneurone central au début. La progression du déficit aux bras, aux avant-bras et aux muscles intrinsèques des mains aboutit à une diplégie brachiale. Les signes d'atteinte pyramidale surviennent plus tard au cours de l'évolution.

3.4.Forme pyramidale :

Elle a des rapports étroits avec la sclérose latérale primitive. Elle comporte un syndrome extrapyramidal et pseudo-bulbaire. L'évolution est très

progressive, supérieure à 3 ans, et l'atteinte du motoneurone périphérique se dévoile lentement, parfois sur les seules données de l'électro-neuro-myogramme.

3.5. Forme débutant par des signes cognitifs :

La présence de troubles cognitifs, notamment fronto-temporaux, peut rendre plus difficile et retarder le diagnostic.

3.6. Forme du sujet âgé :

Elle est de diagnostic particulièrement difficile car l'altération de l'état général, l'amaigrissement, une réduction de la marche et une faiblesse musculaire peuvent avoir au grand âge de multiples causes. S'il n'est pas systématiquement évoqué, le diagnostic est souvent retardé et porté alors au stade d'état grabataire.

3.7. Formes familiales :

Elles se caractérisent par un début en moyenne plus précoce de 10 ans (extrêmes de 15 ans et 85 ans), le plus souvent aux membres inférieurs, avec une atteinte prédominante ou exclusive du motoneurone inférieur.

3.8. Forme à début brutal :

Elle peut être révélée, notamment dans les formes bulbaires, à l'occasion d'une détresse respiratoire favorisée par un événement infectieux broncho-pulmonaire ou une fausse route.

3.9. Formes dites "SLA plus" :

Des signes extrapyramidaux, cérébelleux, une démence, l'atteinte du système nerveux végétatif, des anomalies sensitives objectives et une atteinte oculomotrice peuvent coexister avec un tableau classique de sclérose latérale amyotrophique.

B. DIAGNOSTIC

ELECTRONEUROMYOGRAPHIQUE:

1.Diagnostic positif :

Il repose sur :

- la mise en évidence de signes cliniques et électromyographiques d'atteinte du motoneurone périphérique et du motoneurone central, au niveau encéphalique et médullaire (cervical, dorsal, lombo-sacré) ;
- le caractère évolutif des signes qui est un argument important pour l'affirmation du diagnostic ;
- l'absence d'éléments en faveur d'une autre pathologie pouvant expliquer les signes observés.

Dans les formes difficiles ou atypiques le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Fait important, il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de cette maladie et l'étude du liquide cébro-spinal est normale.

2.Diagnostic électroneuromyographique :

L'électroneuromyogramme ou l'électromyogramme est l'examen de référence à condition qu'il soit réalisé selon un protocole standardisé et effectué par un neurologue, garant d'une corrélation pertinente avec la clinique. Il confirme l'atteinte neurogène périphérique, montrant un tracé pauvre avec à un stade tardif des potentiels de grande amplitude, traduction de la ré-innervation collatérale des unités motrices dénervées. Les vitesses de conduction sensitivomotrice ne sont pas modifiées.

L'avantage de l'électromyogramme est d'objectiver la diffusion de l'affection dans des territoires non atteints cliniquement.

En conclusion, l'électromyogramme:

- confirme l'atteinte neurogène périphérique (atteinte du motoneurone inférieur) ;
- montre l'extension à des zones cliniquement préservées ;
- permet d'écartier certains diagnostics différentiels.

III.ÉPIDEMIOLOGIE :

La sclérose latérale amyotrophique est la moins fréquente des maladies neurodégénératives, située juste après la maladie d'Alzheimer et le Parkinson.

L'incidence est de 1 à 3 pour cent mille par an [25], incidence qui double tous les 40 ans pour des raisons obscures. Elle est légèrement supérieure à celle de la sclérose en plaques, et représente un malade diagnostiqué toutes les 7 heures en France.

La prévalence est faible, de l'ordre de 6 000 (3–5/100,000) et liée à un taux de décès important en conséquence de l'évolution rapide de la maladie. On rapporte qu'un malade décède toutes les 11 heures [26].

Il y a environ 350.000 personnes atteintes de la sclérose latérale amyotrophique dans le monde, et dont la moitié meurt dans les 18 mois qui suivent le diagnostique.

Près de 90% des cas de sclérose latérale amyotrophique sont sporadiques alors que seulement 10% des cas sont d'origine familiale.

Le gène qui code pour la Superoxyde Dismutase-1-Cu/Zn se trouve muté chez 20% des cas des patients ayant la forme familiale.

La SLA a une légère prédominance masculine, l'âge de survenu moyen est de 57 ans et la médiane de survie est de 3 ans. Près de 25% des patients ont une dysarthrie et une implication bulbaire au début de l'atteinte, les symptômes d'une atteinte bulbaire sont fréquents chez les patients âgés [27].

Peu de renseignements concernant la prévalence au Maroc et peu d'études ont été consacrées à la SLA, vue que c'est une maladie rare.

Chapitre III :
Anatomopathologie –
physiopathologie



I. ANATOMOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :

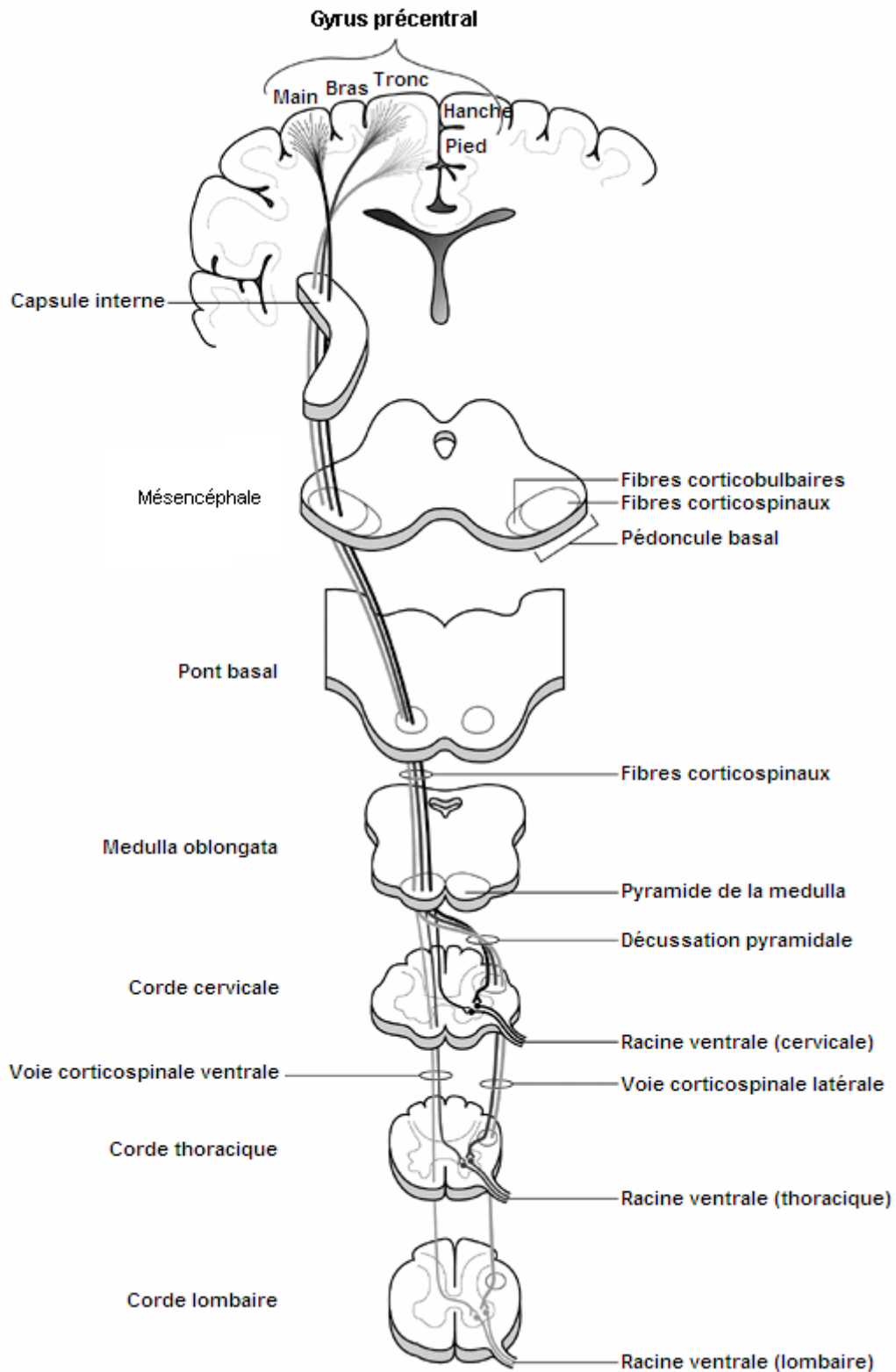
A. RAPPEL ANATOMIQUE DES VOIES MOTRICES DESCENDANTES (SYSTEME MOTEUR): [28-33]

Les voies nerveuses responsables de la motricité dans le système nerveux central sont constituées de deux types de motoneurones : les motoneurones supérieurs et les motoneurones inférieurs. L'influx nerveux généré au niveau du cortex cérébral moteur chemine le long du premier motoneurone (motoneurone supérieur) dans la voie pyramidale et/ou corticospinale et arrive au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière dans la corde spinale ou dans le bulbe rachidien (tronc cérébral, medulla) où il sera transmis au deuxième motoneurone (motoneurone inférieur) qui, à son tour, va transmettre l'influx nerveux soit aux muscles des membres (motoneurones spinaux ou somatiques) ou à ceux de la face, la cavité oro-pharyngée et des yeux (motoneurones bulbaires), ([Figure 2](#)).

Ainsi on distingue, selon le type de motoneurones mis en jeu et les aires corticales activées, deux types de voies motrices:

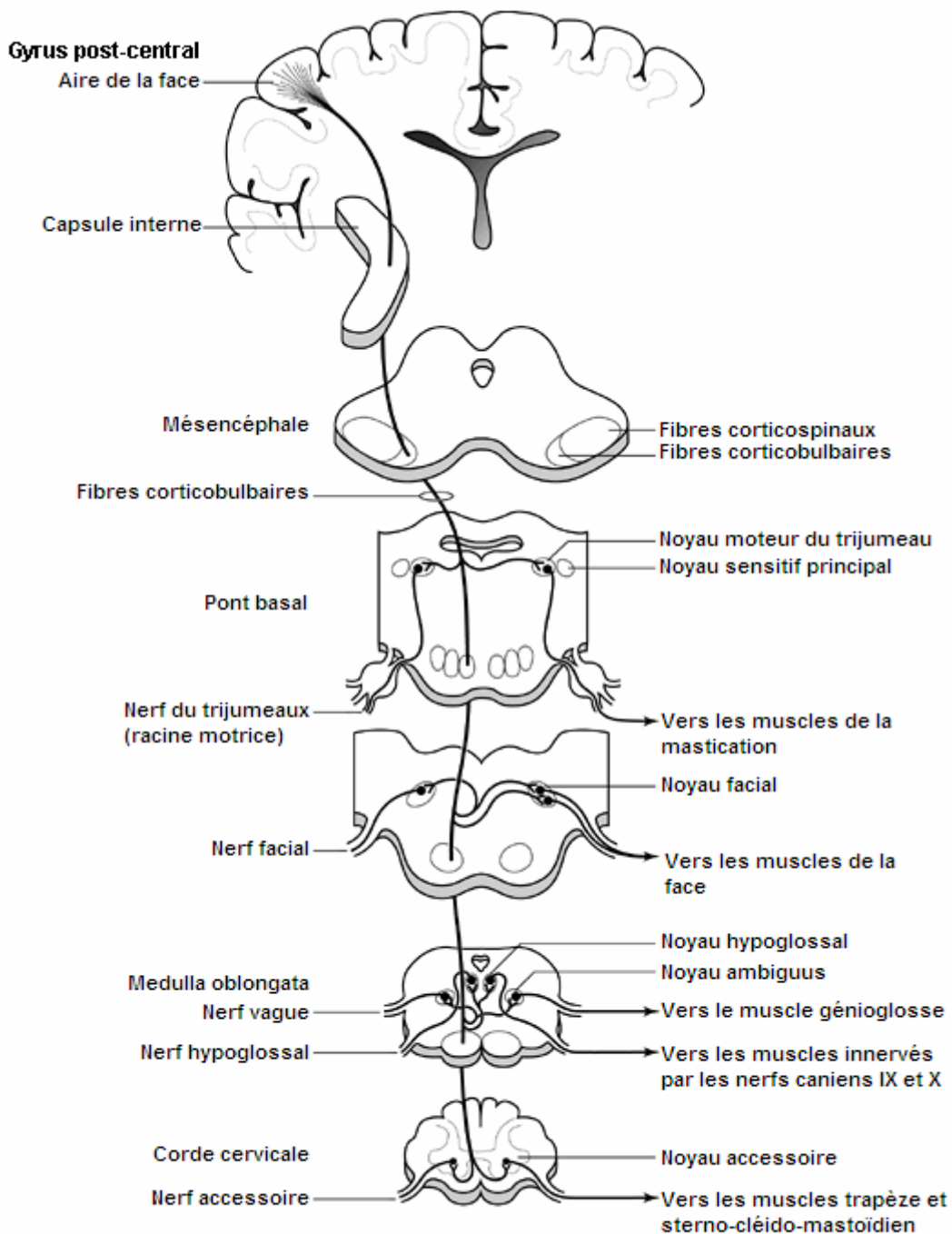
- la voie motrice corticospinale (le système pyramidal), contrôlée par les aires corticales du Gyrus précentral ([Figure 1.A](#)) ;
- la voie motrice corticobulbaire, contrôlée par les aires corticales du Gyrus post-central ([Figure 1.B](#)).

La corne antérieure de la moelle épinière (de même que les noyaux du tronc cérébral) est le relai entre les motoneurones supérieurs et inférieurs, elle renferme les corps cellulaires des motoneurones inférieurs en contact direct avec les terminaisons nerveuses des motoneurones supérieurs ou par l'intermédiaire des inter-neurones [[31](#)].



A

Figure 1.A | Voie motrice corticospinale – Système pyramidal : Le gyrus précentral renferme plusieurs aires motrices qui contrôlent les mouvements des muscles squelettiques au niveau du tronc, bras, main, doigts, hanche, pied, cheville, etc. les motoneurons inférieurs de la voie corticospinale émergent des différents niveaux (étages) de la corde spinale et innervent les muscles qui leurs sont associés [28 -33].



B

Figure 1.B | Voie motrice corticobulbaire : L'aire de la face est responsable de la motricité des muscles du visage, front, cou, yeux et paupières, joues, lèvres, mâchoires, langue, déglutition, mastication, parole, etc. La voie corticobulbaire met en jeu plusieurs types de nerfs, et agit à plusieurs niveaux (notamment facial, génitale). Les motoneurones inférieurs de la voie corticobulbaire ont une prédominance bulbaire (émergent principalement du tronc cérébral et ne dépassent jamais la corde cervicale) [28 -33].

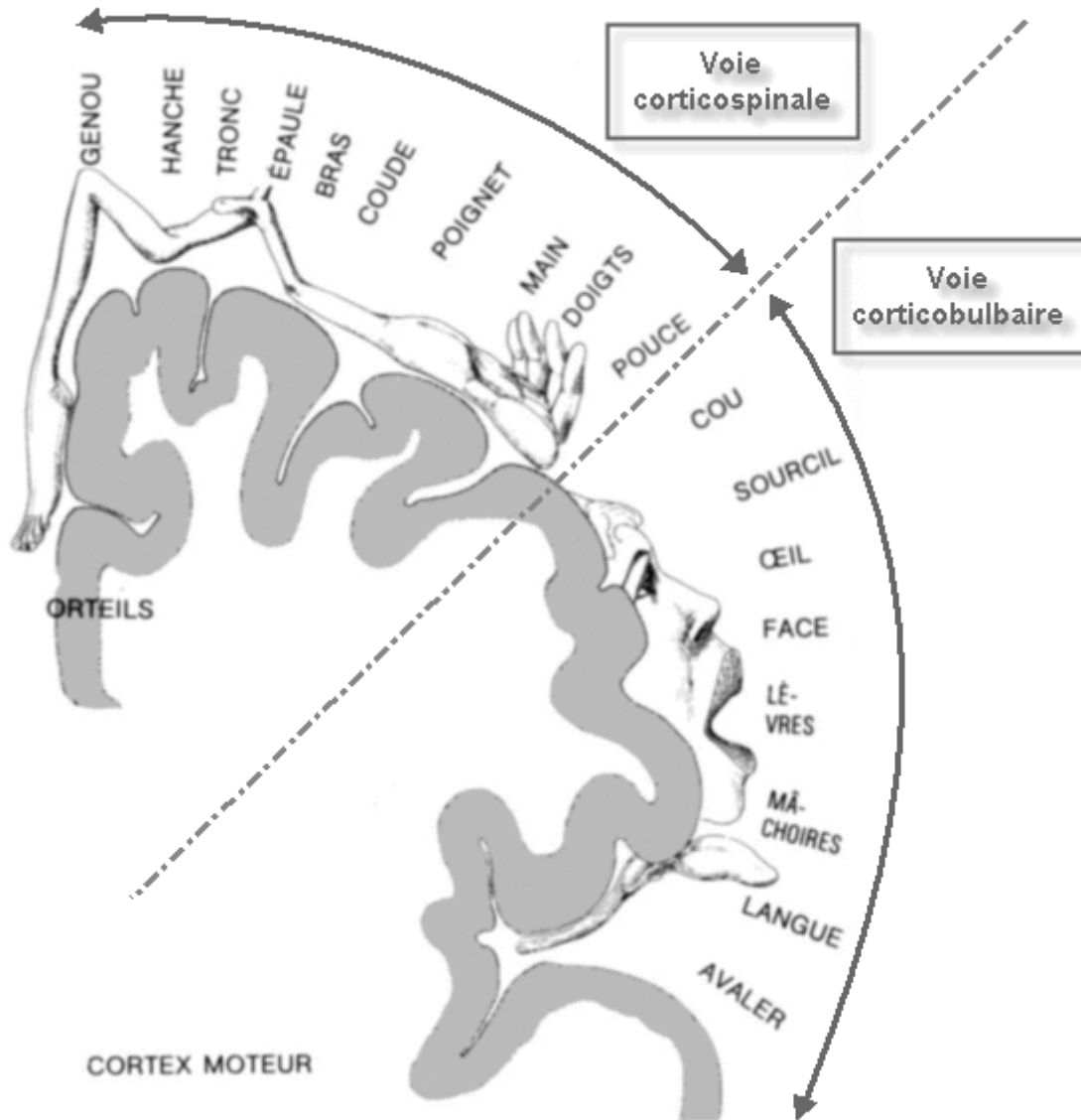


Figure 2 | Représentation schématique des aires corticales motrices et des régions anatomiques correspondantes : Les muscles striés des membres, hanche, épaules, tronc, etc. sont pris en charge par les fibres nerveuses de la voie corticospinale. Les muscles de la face et du cou sont contrôlés par les fibres de la voie corticobulbaire [32, 33].

B. ANATOMOPATHOLOGIE :

L'Anatomo-pathologie de la sclérose latérale amyotrophique correspond à une sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière, des cordons pyramidaux, et à une raréfaction des motoneurones dans la corne antérieure. C'est une maladie primitive du neurone "NeuroNoPathie", il n'y a pas de signes inflammatoires, pas de signes de nécrose, et pas d'atteinte primitive de l'axone.

1. Identification des lésions :

L'examen autopsique met en évidence une sclérose des voies motrices latérales de la moelle épinière et d'une amyotrophie [34, 35].

Les signes d'atteinte du motoneurone supérieur et motoneurone inférieur responsables de ces manifestations motrices, focale et précoces sont plus intenses dans la même région périphérique du corps et se propagent dans les régions contigües. Cependant la diffusion des signes est différente selon le siège de l'atteinte (motoneurone supérieur ou inférieur) [36], (Figure 3).

On connaît trois différences principales entre l'anatomie du motoneurone supérieur et inférieur :

- 1- Les bras sont contigües au motoneurone inférieur mais pas au motoneurone supérieur;
- 2- Les régions bulbaires sont relativement contigües au motoneurone inférieur mais pas au motoneurone supérieur et bilatéralement au motoneurone supérieur, ce caractère est requis pour les signes ;
- 3- les distances anatomiques entre les régions du corps diffèrent selon l'atteinte :
 - motoneurones supérieurs: 11 à 12 cm d'envergure le long du cortex ;
 - motoneurones inférieurs: 50 cm d'envergure le long du tronc cérébral et la moelle épinière. Ceci explique la complexité des manifestations motrices au cours de la progression de la maladie, lesquelles résultent de l'addition de la diffusion de la dégénérescence neuronale aux deux niveaux [37].

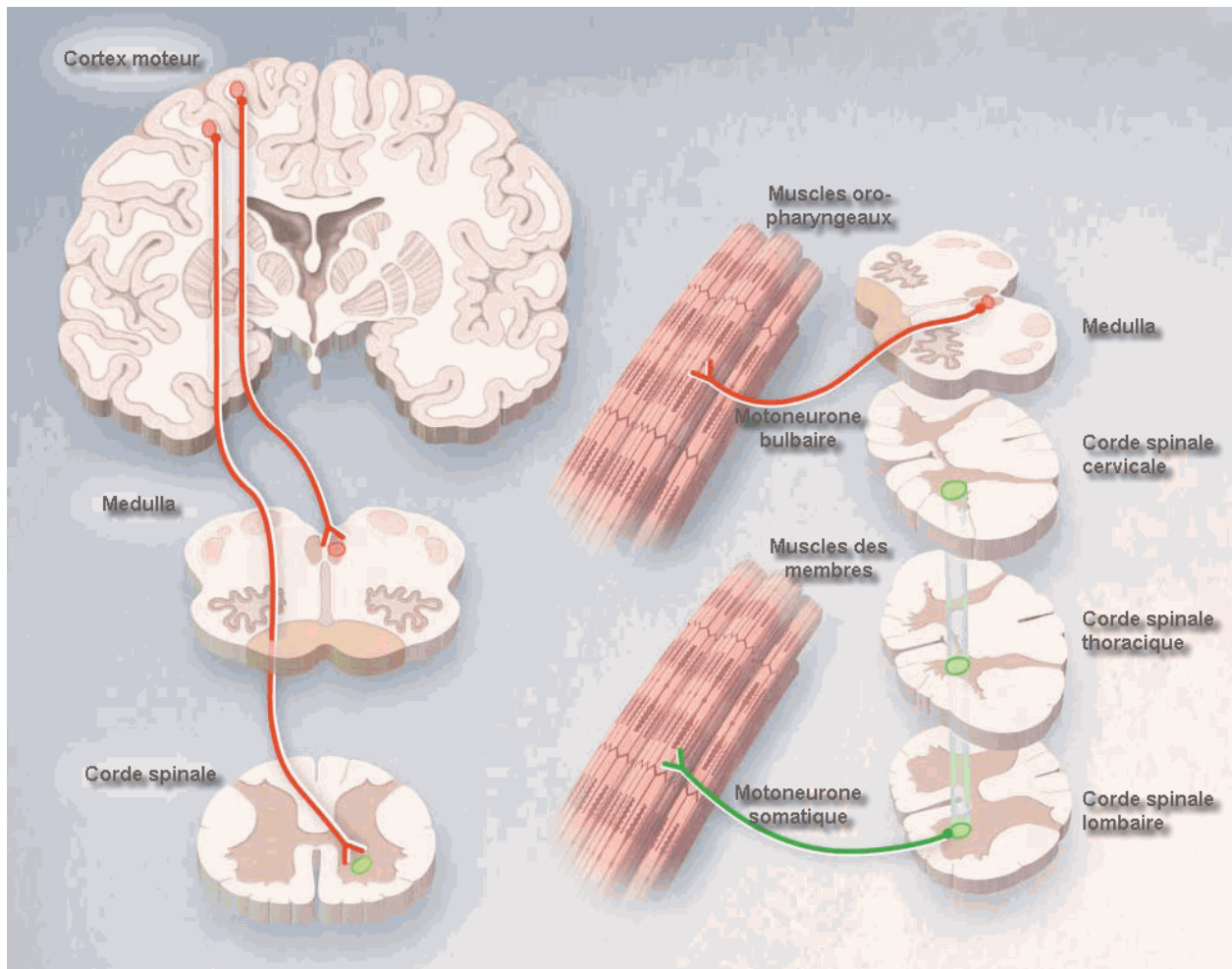


Figure 3 | Les motoneurones affectés sélectivement dans la sclérose latérale amyotrophique : La dégénérescence des motoneurones dans le cortex moteur conduit à l'apparition des signes des anomalies du motoneurone supérieur: réflexes tendineux hyper réactifs, signe d'Hoffmann, signe de Babinski et clonus. La dégénérescence des motoneurones dans le tronc cérébrale et la corde spinale est responsable d'une atrophie musculaire, d'une faiblesse et de fasciculations [6].

2. Qualité histologique des lésions : [\[22\]](#)

Grossièrement, la corde spinale, les racines des motoneurones et, moins fréquemment, le cortex moteur sont atrophiés. L'histologie est caractérisée par une dégénérescence des motoneurones dans la corde spinale, le tronc cérébral (les noyaux des nerfs crâniens 3^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} sont épargnés), et le cortex moteur avec dégénérescence des voies corticospinales et corticobulbaires ([Figure 4](#))

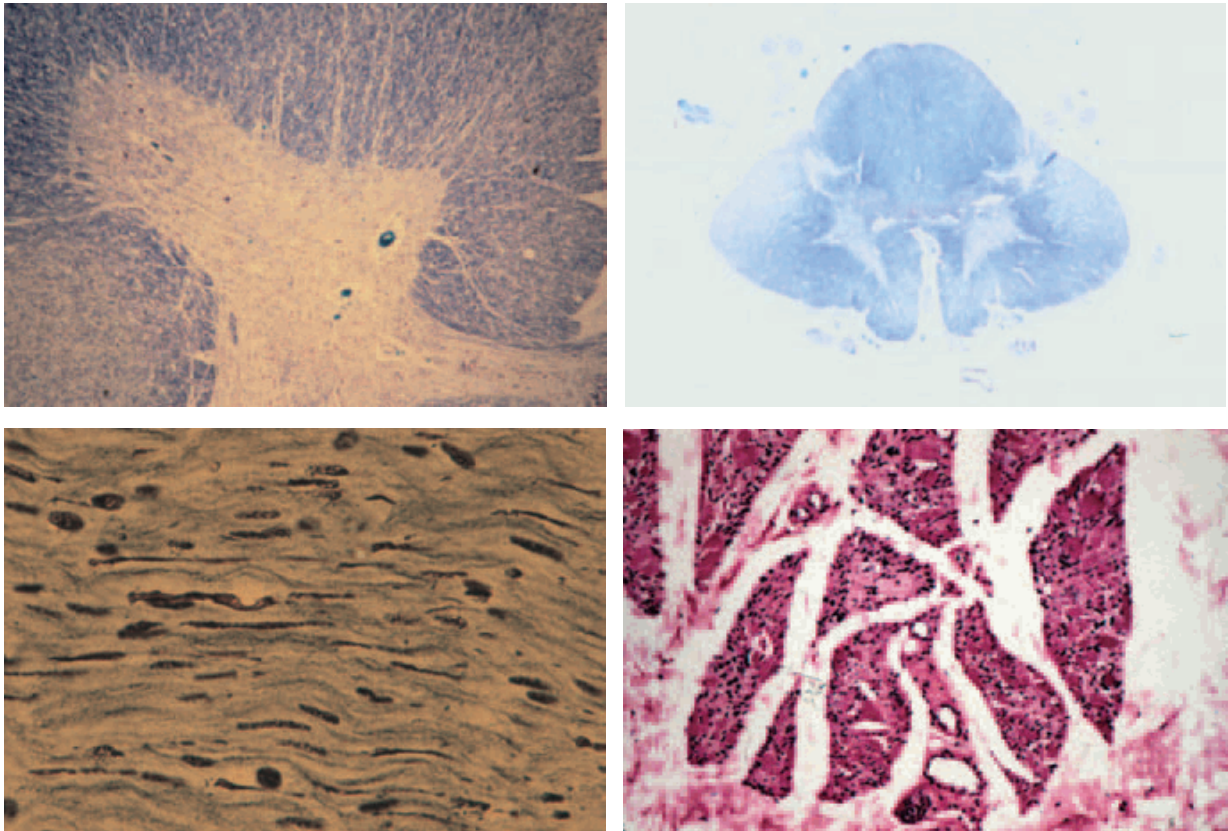


Figure 4 | Coupes histologiques chez un patient SLA.

Un vieil homme de 68 ans était diagnostiqué sclérose latérale amyotrophique à l'âge de 58 ans à la constatation d'une faiblesse, une perte, et des fasciculations des muscles de son bras. La faiblesse progresse graduellement incluant ces jambes, il devient cloué au lit à l'âge de 66 ans. A l'examen, il était quadriplégique avec des pertes et des fasciculations musculaires généralisées. Les réflexes étaient hypo actifs dans les bras et exagérés avec clonus et signe de Babinski dans les jambes. Les sensations étaient normales. Les muscles faciaux étaient légèrement affaiblis, avec des fasciculations linguales. La parole était dysarthrique. Le patient mourra après 13 ans de sclérose latérale amyotrophique clinique à l'âge de 71 ans. Figures : la corne antérieure de la corde cervicale dépourvue de motoneurons ; la corde thoracique montre une dégénérescence des voies corticospinales latérale et antérieure ; la racine du nerf moteur spinal montre une dégénérescence de l'axone et de myéline (décoloration d'Holmes) ; le muscle squelettique montre une dénervation et une atrophie sévère des fibres musculaires arrangés en groupes [22].

II. ETIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE :

A. RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DU SYSTEME MOTEUR :

Le système nerveux moteur participe au contrôle et à la coordination des mouvements des muscles squelettiques des membres.

La voie corticospinale (ou pyramidale) est la voie motrice principale qui contrôle les mouvements volontaires des muscles squelettiques, et en particulier les mouvements des muscles distaux des membres. La voie corticobulbaire prend en charge les mouvements faciaux et l'oropharynx. Toutes les structures allant du cortex moteur jusqu'aux cellules de la corne antérieure de la corde spinale constituent la partie supérieure du système (motoneurone supérieur). Les cellules de la corne antérieure et les axones qui leur sont associés constituent la partie inférieure du système (motoneurone inférieur).

B. ETIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE :

Bien que le processus dégénératif de la sclérose latérale amyotrophique post-diagnostic (ou SLA clinique) soit grossièrement connu, lequel processus correspond à une dégénérescence moto-neuronale sélective respectant le milieu ambiant des neurones (myéline, etc.) avec une faible implication des éléments extraneuronaux et aires extra-motrices (notamment fronto-temporales) [38], la physiopathologie propre à la sclérose latérale amyotrophique reste encore hypothétique [39]. La connaissance de cette physiopathologie passe par la connaissance des étiologies et des facteurs qui favorisent son apparition. Les populations et les régions du monde avec une incidence anormalement haute de SLA seront donc de grande utilité quant à l'identification et à la définition de ces étiologies, cependant ceci n'est pas toujours aussi facile, car plusieurs facteurs de risques potentiels peuvent se chevaucher et masquer l'origine réelle de la maladie.

Le mécanisme physiopathologique classique de la sclérose latérale amyotrophique associe une perte des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière et une dégénérescence du faisceau pyramidal avec implication des motoneurones cortico-spinaux [40]. La sclérose latérale amyotrophique et les maladies du motoneurone sont des désordres multi-systèmes [41] dans lesquels prédomine l'atteinte des régions motrices et fronto-temporale du cortex cérébral, cependant les mécanismes de la dégénérescence sélective des motoneurones sont encore méconnus.

Dans ce qui suit, nous détaillerons les étiologies de la sclérose latérale amyotrophique connues jusqu'à présent en vue d'établir une liste des facteurs les plus fortement impliqués dans l'apparition de la maladie.

1. Stress oxydatif :

Les neurones sont fortement dépendants de la phosphorylation oxydative pour générer de l'Adénosine triphosphate, ATP, et parce qu'ils consomment de grandes quantités d'Oxygène par rapport aux autres cellules, ils sont donc plus vulnérables au stress oxydatif [27]. Les neurones ou compartiments neuronaux riches en mitochondries (ex : synapses) sont davantage plus vulnérables au stress oxydatif.

Les motoneurones sont particulièrement affectés par l'inhibition du métabolisme mitochondrial, qui est lié à leur vulnérabilité pendant des états physiopathologiques comme l'hypoxie et la sclérose latérale amyotrophique. Pour élucider le déroulement de ce processus, la réponse cellulaire de deux types de motoneurones (vulnérables et résistants) a été étudiée suite à leur exposition au Cyanure de Sodium, NaCN, un inhibiteur du complexe VI de la chaîne respiratoire mitochondriale ("hypoxie chimique").

A leur passage au bain de NaCN à 2mM, les motoneurones vulnérables avaient une dépolarisation de $10,2 \pm 1,1$ mV et l'activité de leur potentiel d'action avait augmenté. Cette réaction a été reproduite avec une solution d'Azoture de Sodium, NaN_3 , à 2mM et elle a pu être largement prévenue (inhibée) par une pré-incubation à l'acide ascorbique (1mM) ou au Trolox® (750 μ M), deux produits antioxydants, d'où l'implication des espèces d'oxygène réactives dans le mécanisme d'activation. Le Cyanure a également augmenté les niveaux du Calcium cytosolique par:

- Libération du Calcium à partir des stocks de mitochondries ;
- Retard de la clairance du Calcium cytosolique, même avec la stabilisation du taux d'ATP cytosolique le long de l'étude (enregistrement) ;
- Augmentation du flux du Calcium au cours de la fréquence pulsatile [f].

Le blocage de production mitochondriale de l'ATP (chaîne respiratoire) a en outre augmenté les concentrations de Calcium cytosolique et a retardé la recapture de Calcium de 5 à 6 minutes.

Des études comparatives portant sur les motoneurones hypoglossaux, faciaux, et les neurones dorsaux vagues suggèrent que les réponses au Cyanure étaient dominées par l'activation de la conductance au K^+ dans les motoneurones résistants, réduisant ainsi l'excitabilité durant l'inhibition mitochondriale.

En résumé, ces observations appuient donc un modèle où la vulnérabilité des motoneurones résulte d'une association synergique de facteurs de risque, incluant un faible taux de Calcium cytosolique, une forte influence mitochondriale sur la concentration du Calcium, et une augmentation des mitochondries dans l'excitabilité électrique au cours des troubles métaboliques ([Figure 5](#)), [42].

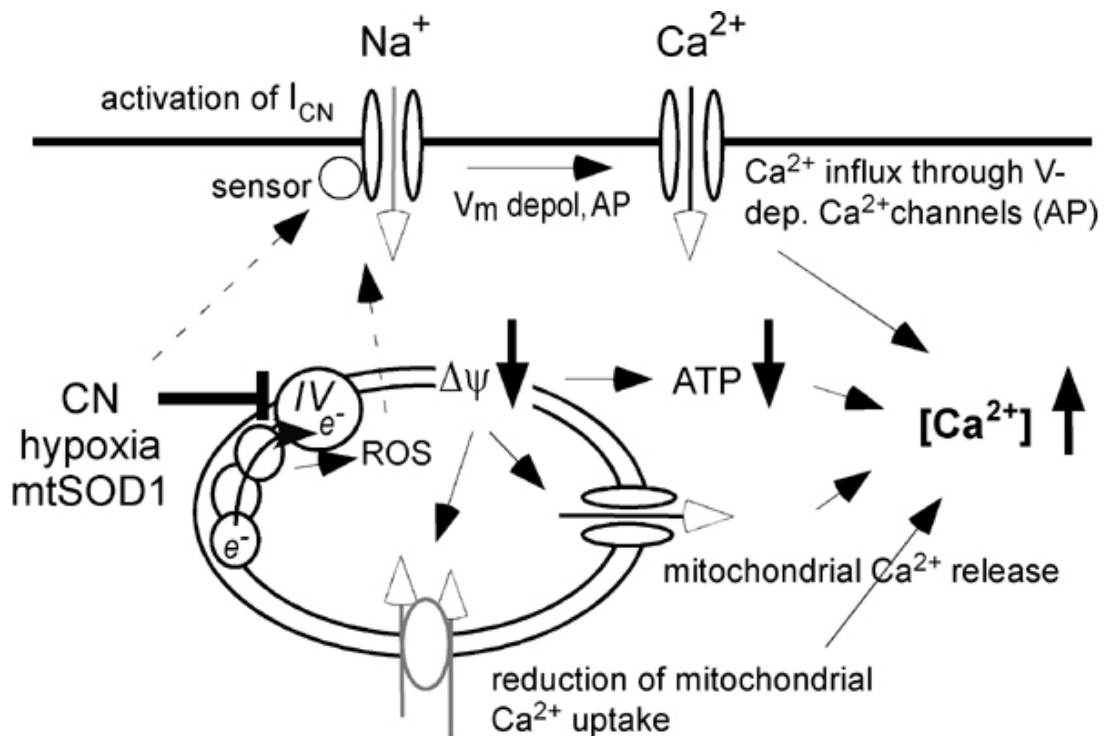
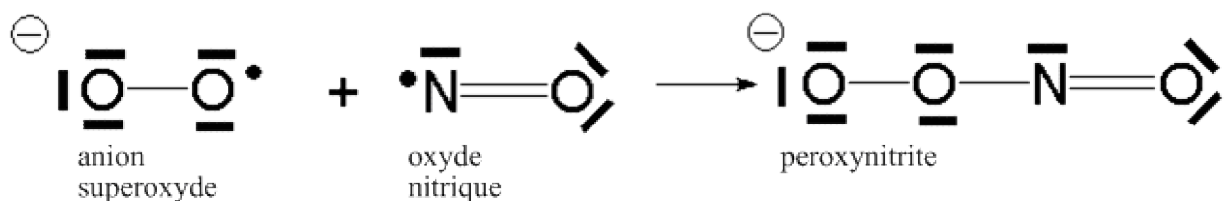


Figure 5 | Conséquences de l'inhibition du métabolisme mitochondriale dans des motoneurones hypoglossaux : Le Cyanure, CN (similaire à l'azoture, l'hypoxie et la Superoxyde dismutase SOD1 mutée) inhibe le complexe IV (la Cytochrome C Oxydase) de la chaîne respiratoire. Ceci accroît la formation des Espèces d'Oxygène Réactives, ROS, qui, potentiellement, activent le courant de Na dépolarisant (ICN). En alternance, le courant du Na⁺ est activé par un mécanisme d'oxydoréduction direct. L'afflux du Na⁺ renforce excitabilité neuronale et favorise l'afflux de Ca²⁺ durant la haute fréquence pulsatile (potentiel d'action, PA). En outre l'inhibition de la chaîne respiratoire réduit le gradient de potentiel mitochondrial ($\Delta\Psi$), entraînant une réduction de la recapture de Ca²⁺ dans la matrice mitochondriale et la libération de Ca²⁺ qui a été abordé au cours de l'activité précédente. L'inhibition mitochondrial diminue également les niveaux d'ATP cellulaire, et ceci favorise davantage l'accumulation de Ca²⁺ intracellulaire [15, 42].

Bien que le Calcium, Ca^{2+} , soit un élément indispensable au fonctionnement de la cellule neuronale [43] (maintien de l'excitabilité membranaire intrinsèque, régulation du cycle cellulaire, la mort cellulaire programmée, transcription de gènes, libération des neuromédiateurs, etc. [44]), son excès a des effets néfastes [34, 35].

Ainsi, au cours du stress oxydatif ou à la suite de l'hyperstimulation des récepteurs glutamatergiques, ou dans d'autres circonstances, l'augmentation du Calcium intracellulaire entraîne une cascade d'événements membranaires, cytoplasmiques et nucléaires qui aboutit aux phénomènes de neurotoxicité. Les conséquences de l'augmentation du Calcium cytosolique diffèrent selon le facteur déclenchant : la neurotoxicité médiée par des inhibiteurs métaboliques comme le Cyanure, CN^- , ou la dépolarisation membranaire avec du Potassium, K^+ , cause des dégâts moins constants par rapport à la neurotoxicité induite par le Glutamate. Celle-ci se manifeste par une hyper activation d'enzymes comme les protéines kinase C, les protéines kinase II calcium/cadmoduline dépendantes, les protéases, les phosphatases, les phospholipases, l'ornithine décarboxylase, et l'oxyde nitrique synthase. Certaines enzymes (ex : Phospholipase A) ont un effet feed-back positif en boucle sur leur propre activité (auto-induites), ce qui favorise et accélère davantage la mort neuronale.

L'Oxyde nitrique synthase produit l'Oxyde Nitrique qui remplit un certain nombre de fonctions biologiques, mais l'hyper stimulation des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate entraîne une formation excessive d'oxyde nitrique et d'anions superoxydes, ces molécules peuvent réagir et former le peroxyde nitrite qui est extrêmement toxique et entraîne la mort neuronale.



Le peroxy-nitrite peut causer la mort neuronale par des lésions de l'ADN et l'activation de l'enzyme poly (ADPribose) polymérase-1, en effet, cette voie est impliquée dans la mort cellulaire dans un nombre d'atteintes comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, le diabète de streptozozine et dans l'excitotoxicité de l'Acide N-Méthyl-D-Aspartique. Les souris dépourvues du gène poly (ADPribose) polymérase-1 sont particulièrement résistantes à ces lésions [\[45, 46\]](#).

L'activation de l'Oxyde nitrique synthétase neuronale joue un rôle majeur dans les phénomènes d'excitotoxicité, car l'inhibition pharmacologique ou la délétion du gène de l'Oxyde nitrique synthétase neuronale entraîne une résistance à une variété de lésions neurologiques dont les accidents vasculaires cérébraux, les injections intra-striatales de N-Méthyl-D-Aspartate et les intoxication à la 1-méthyle-4-phényle-1,2,3,6-tétrahydropyridine [\[46\]](#).

L'Oxyde Nitrique a ses propres effets toxiques sur le neurone (mais plus légers que le peroxy-nitrite) : il peut endommager l'Acide désoxyribonucléique et inhiber la chaîne respiratoire mitochondriale avec toutes les conséquences qui s'en suivent (entre autre l'excès de radicaux libres et la dépolarisation membranaire) [\[43, 46, 47\]](#).

Les endonucléases calcium-dépendantes forment un autre groupe d'enzymes activées par le Calcium cytosolique lié au glutamate qui, par altération de l'ADN (clivage au niveau des régions internucléosomales), participent aux phénomènes de l'apoptose [\[43, 48, 49\]](#).

L'effet apoptotique du calcium est médié d'une part par les calpaïnes qui clivent et activent les protéines Bid, et donc induisent l'ouverture du port de transition mitochondriale, le relargage du cytochrome C et l'activation de la caspase-3 [\[50\]](#), et d'autre part par le Facteur inducteur d'apoptose. Le calcium est

impliqué dans l'apoptose et la nécrose (par manque d'ATP), et la surexpression de Bcl2 [34, 35] protège de l'apoptose mais induit un shift vers la nécrose [44, 51].

Le stress oxydant peut conduire à des lésions de cellules et des tissus. Cependant, les mêmes radicaux libres générés au cours du stress oxydatif sont produits dans le métabolisme normal et sont par conséquent impliqués à la fois dans la physiologie (jouent un rôle critique dans les processus du vieillissement) et la pathologie humaine [52].

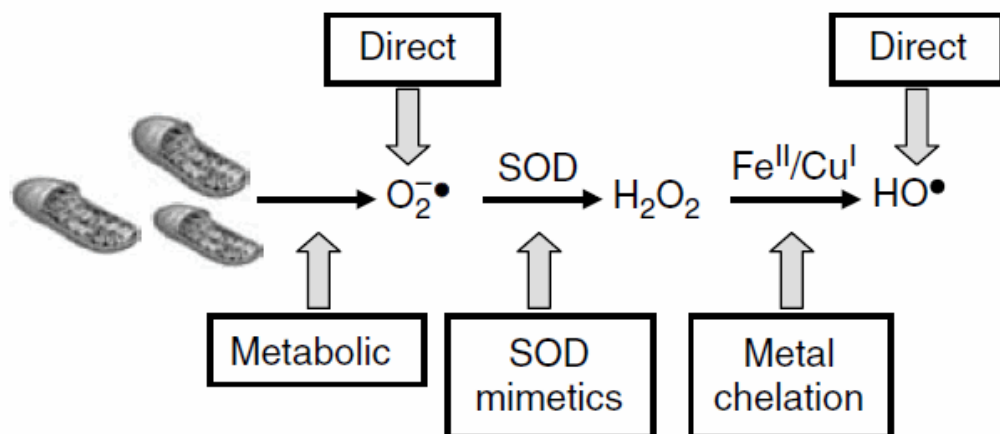


Figure 6 | Représentation des sites d'action des différentes classes d'antioxydants : OH^{\bullet} : radical hydroxyle; H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène; $O_2^{\bullet-}$: superoxyde; SOD: superoxyde dismutase dont la Manganèse-Superoxyde dismutase, MnSOD; la Cuivre/zinc-Superoxyde dismutase, Cu/ZnSOD; la glutathion peroxydase; et la catalase. La MnSOD et la Cu/ZnSOD convertissent les anions superoxyde en H_2O_2 , qui est alors transformé en eau par la glutathion peroxydase ou la catalase [52].

La superoxyde dismutase-1 convertit le superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène, lequel est éliminé par la catalase et la glutathion peroxydase [26]. La superoxyde dismutase-1 remplit des fonctions anti-apoptotiques dans les neurones de culture et les motoneurones en manque de Superoxyde dismutase-1 ont une vulnérabilité accrue à l'axotomie [46].

Il a été démontré qu'une défaillance partielle ou complète du gène Superoxyde dismutase-Mn mitochondrial favorise la fuite mitochondriale des protons, l'inhibition de la respiration, l'accumulation précoce et rapide des dommages mitochondriaux oxydatifs et l'induction prématurée de l'apoptose. De plus, il a été remarqué que dans les fibroblastes de la peau humaine, l'activité des Superoxyde dismutases-Cu/Zn, la catalase, et la glutathion peroxydase diminue avec l'âge, mais celle de la Superoxyde dismutase-Mn augmente avec l'âge au-delà de 65 ans, ensuite elle chute. La diminution de la capacité antioxydante et le déséquilibre dans l'expression des enzymes chélateurs de radicaux libres ont été considérés responsables de l'augmentation du stress oxydatif et des lésions cellulaires et tissulaires dans le processus de vieillissement.

D'autres études sont allées plus loin [53] et ont donné des évidences sur l'implication directe du dysfonctionnement mitochondrial dans la pathogenèse de la sclérose latérale amyotrophique. Cependant, ces études devront être complétées par la génétique de la sclérose latérale amyotrophique, qui jusque là concorde insuffisamment avec cet énoncé, car la corrélation Super oxyde dismutase-1 muté et sclérose latérale amyotrophique n'a été établie que chez 15-25% des patients ayant la forme familiale [27].

Les résultats d'une étude sur l'apoptose neuronale montre que les antioxydants protègent les motoneurones adultes de l'apoptose : le Trolox® a un effet protecteur optimal contre un effet médiocre de l'acide ascorbique. De même des souris transgéniques ayant une forte expression du gène Super oxyde dismutase-1 humain normal peuvent atténuer de façon significative l'apoptose des motoneurones par rapport aux souris non-transgéniques (Figure 7 ; A et B), [46].

Martin et al. • Adult Motoneuron Apoptosis Signaling

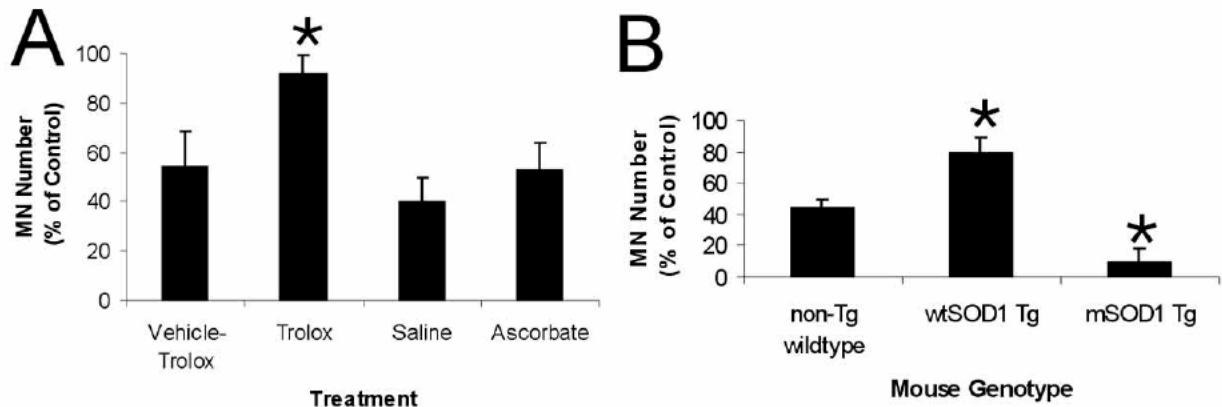


Figure 7 | Modulation des réponses des motoneurones avec la pharmacothérapie anti-oxydante et la transgénèse SOD1 [46].

Les antioxydants représentent une thérapie prometteuse contre les maladies neuro-dégénératives (Alzheimer comme modèle). Cependant l'âge de survenue de la maladie (environ 50% à l'âge de 85 ans), la régénération limitée du système nerveux central, et le fait que le diagnostic n'est souvent établi qu'à un stade avancé de la progression de la maladie, suggèrent que l'antioxydant idéal doit être à visée prophylactique et mis à la disposition de la population du troisième âge. En raison de sa faible toxicité, de son faible coût, et de sa propriété à cibler les sources tardives du stress oxydatif dans les maladies neuro-dégénératives, la thérapie antioxydante est particulièrement intéressante pour son rôle prophylactique [54].

2. Facteurs génétiques :

La génétique de la sclérose latérale amyotrophique est de mieux en mieux connue, grâce notamment aux investigations réalisées sur les cas de forme familiale. Le gène qui code pour la Superoxyde dismutase-1 se trouve muté chez 2% des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (soit 15% à 25% des atteints de forme familiale [27, 55]), cette découverte a conduit au développement d'un modèle de souris de génotype SLA, qui reproduisent certains symptômes de la sclérose latérale amyotrophique. Cinq autres gènes (alsine, dynactine-1, angiogenine, senataxine, et les vesicle-associated proteine-B) ont été liés aux maladies du motoneurone dans certaines familles mais moins fréquents que la Superoxyde dismutase-1 (Figure 8).

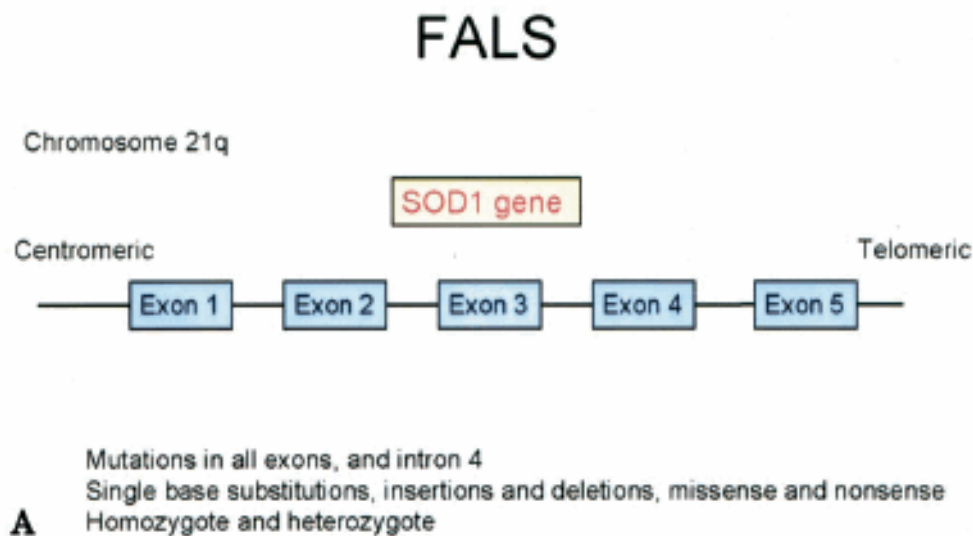


Figure 8 | Mécanisme génétique et niveaux d'atteinte du gène Superoxyde dismutase-1 dans la sclérose latérale amyotrophique familiale : On compte plus de 80 mutations de gène SOD1 pour la maladie. Pouvant être des substitutions monobases, insertion et délétions missense et nonsense. Elles sont présentes dans tout les 5 axons et aussi dans l'intron 4. Elles sont pour la plupart hétérozygotes, la forme homozygote est retrouvée en Finlande et en Suisse [56].

Grâce aux micro-tableaux qui permettent le génotypage de centaines de milliers de polymorphismes de mono-nucléotides, on accélère la localisation des marqueurs de variation génétique chez les personnes qui ont une maladie, par rapport à ceux qui ne l'ont pas. Cette nouvelle technologie a permis de commencer à examiner les génétiques complexes de la sclérose latérale amyotrophique.

Dans une étude génomique large d'association [d] chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, 176 loci génétiques ont été identifiés chez 1250 patients comparés avec des contrôles, et dix d'entre eux ont été confirmés dans deux séries supplémentaires. Des corrélations génotype-phénotype ont été trouvées en ce qui concerne le sexe, l'âge d'apparition, et le site l'apparition des symptômes. Les résultats de cette étude ont été publiés afin de servir de support pour des études supplémentaires, de nouvelles directions de recherche et de nouvelles cibles thérapeutiques.

Dans une autre analyse génomique, le gène codant pour les récepteurs de l'Inositol 1,4,5-triphosphate type 2, émerge comme gène candidat susceptible de causer la sclérose latérale amyotrophique.

Le mécanisme lésionnel par lequel la Superoxyde dismutase serait responsable de la dégénérescence neuronale a été décrit d'autres travaux [57]. En effet, plusieurs facteurs sont impliqués dans ces lésions et aboutissent conjointement à la dégradation des neurofilaments et à l'apoptose neuronale (Figure 9).

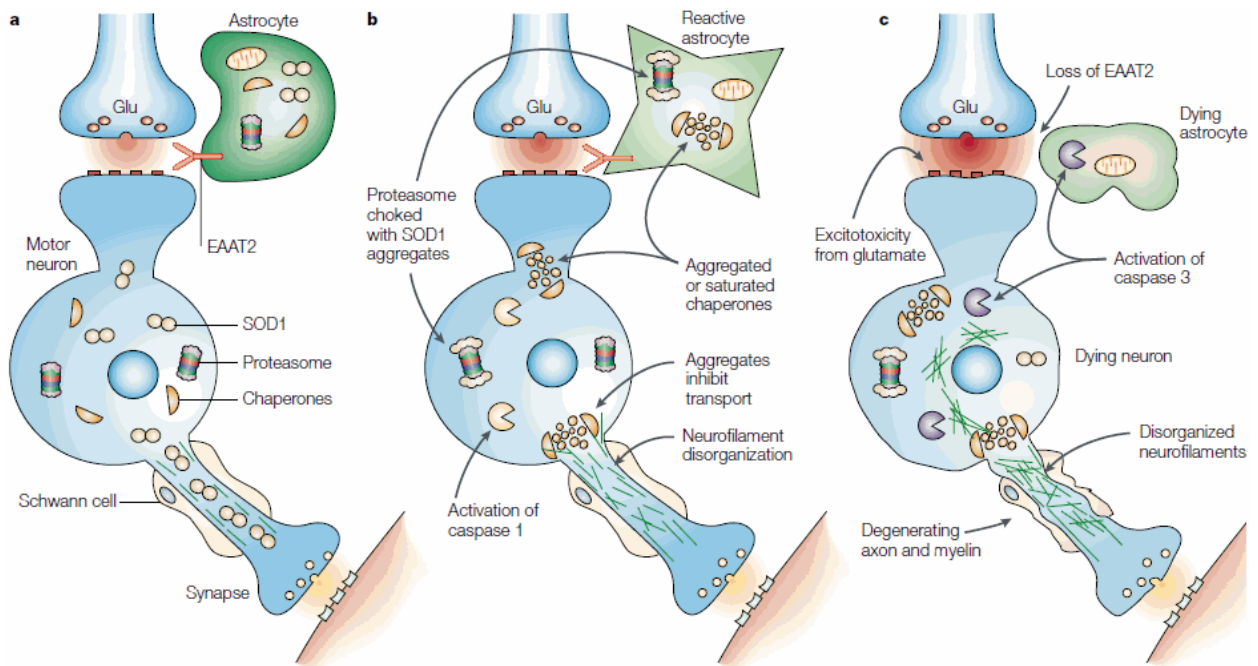


Figure 9 | L'effet toxique des mutations SOD1 sur les motoneurones est définie par la convergence de plusieurs facteurs de risque : **a** | au départ le motoneurone inférieur reçoit le signal via la libération du glutamate (Glu) dans la fente synaptique par le motoneurone supérieur ou un inter-neurone. Ce signal est converti dans le motoneurone en potentiel d'action, qui stimule la libération d'Acétyle choline aux terminaisons neuronales, donc la contraction musculaire. **b** | dans les neurones et les astrocytes, la Syperoxyde dismutase-1 s'accumule avec l'âge, et donne des agrégats de SOD1 muté, soit par une conformation instable héritée, ou par ses propres dommages oxydatifs induits. Ceci entraîne la perte de l'activité de l'ensemble des chaperons des protéines de pliages et inhibe l'élimination d'autres protéines lésées par suffocation des protéasomes 20S. Les neurofilaments se désintègrent, inhibant le transport des éléments le long de l'axone. La caspase s'active. **c** | l'inhibition de la chaperon et l'activité des protéasomes, la perte de la capacité de transport neuronal et la charge de SOD1 muté renforce les déficits chroniques dans les motoneurones. Des dommages similaires dans les astrocytes suppriment l'accumulation et l'activité des transporteurs de Glu (EAAT2) qui son indispensables pour la reconversion du Glu synaptique et la prévention des stimulations répétitives des motoneurones. Une telle stimulation disproportionnelle produit une entrée excessive de Calcium via les récepteurs de Glu perméables au Ca^{2+} , qui active la caspase 3, laquelle la mort motoneuronale via la dégradation des entités clés cellulaires [57].

La progression de la maladie est parfois lente, surtout au début de l'atteinte, et même lorsque le gène responsable a été identifié, le mécanisme pathogénétique peut rester inconnu.

Deux hypothèses ont été adoptées pour expliquer le mécanisme lésionnel via la Superoxyde dismutase: la plus simple était de suggérer une baisse de la capacité de transformation de l'oxygène par la Superoxyde dismutase anormale (baisse de fonction). Cette hypothèse est maintenant définitivement écartée. Il est actuellement démontré que l'activité délétère de la Superoxyde dismutase mutée est sans rapport avec une perte d'activité mais au contraire due à une activité anormale de la molécule mutée (gain de fonction), la molécule mutée devenant responsable d'une nouvelle fonction pathogène dans les cellules porteuses de cette nouvelle molécule. Toutefois, le mécanisme pathogène n'est pas clairement identifié [34, 35], mais on sait qu'il met en jeu une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale.

La sclérose latérale amyotrophique sporadique représente près de 98% des cas de sclérose latérale amyotrophique [57, 46], et dans laquelle il n'y a pas de mutations de la Superoxyde dismutase-1, ceci suggère que d'autres facteurs non-génétiques et ayant plus de poids interviennent dans l'apparition de la maladie.

3. Facteurs environnementaux:

3.1. La sclérose latérale amyotrophique et le service militaire :

L'incidence relativement élevée de sclérose latérale amyotrophique chez les vétérans et le personnel militaire notamment après la guerre du golfe a fait rechercher une corrélation entre la maladie et le service militaire, et si celle-ci est limitée aux vétérans de la guerre du golfe ou fait partie d'un problème de santé plus large incluant aussi bien la population militaire que civile.

Une étude prospective de cohorte [d], [58] (basée sur les constatations de deux études précédentes qui ont rapporté le risque élevé de sclérose latérale amyotrophique chez les vétérans de la guerre du golfe), a été réalisée sur des soldats américains. Selon cette étude, il existe une association positive entre le service militaire et un taux de décès élevé lié à la maladie. Ces résultats sont indépendants du service au cours de la guerre du golfe et suggèrent que l'association rapportée peut s'étendre à d'autres conflits militaires. Le risque élevé apparaît largement indépendant de la division, de l'année où le service a eu lieu, ou le nombre d'années servies mais a une certaine association avec la classe d'âge et avec le service militaire durant la période de la guerre [58].

Les agents toxiques et environnementaux auxquels les vétérans ont été confrontés pendant la guerre sont multiples mais ceux qui auraient déclenché la SLA restent encore inconnus [59], et pour les identifier, d'autres études devront se fonder sur les caractéristiques cliniques et métaboliques de ces vétérans.

La recherche de l'implication des agents spécifiques à la période de guerre dans les mécanismes d'inhibition mitochondriale sera très utile pour établir cette corrélation. Parmi ces agents dont l'influence est particulièrement intéressante figurent l'insectifuge N, N-diéthyl-m-toluamide et le Plomb aérosol libéré au cours des tirs ou par les véhicules en fin de missions [58], les pesticides Organophosphorés, les agents neurotoxiques, l'immunisation répétées par des

vaccins avec des traces de mercure, les métaux lourds émetteurs de particules alpha (uranium appauvri) émanant des poussières d'explosion des munitions [59]. On parle de "déclencheurs environnementaux liés à la guerre".

L'exposition à d'autres produits chimiques, les traumatismes, certaines infections virales, et l'activité physique intense qui ont été associés à des cas de sclérose latérale amyotrophique chez des civils peuvent être aussi corrélés au personnel militaire [59].

D'autres études [60] par contre n'ont pas pu établir un lien direct entre le service militaire et l'apparition de sclérose latérale amyotrophique. De même, les cas de SLA apparus chez des soldats britanniques ont été considérés liés à un dysfonctionnement mitochondrial sans qu'ils soient corrélés à une exposition environnementale pendant la période de guerre.

3.2. La sclérose latérale amyotrophique "Guamienne" :

L'île de Guam dans le Pacifique est la région du monde ayant la plus haute incidence de sclérose latérale amyotrophique et d'autres maladies du motoneurone. En 1954 elle était de 50 à 100 fois supérieure à celle du reste du monde [61].

Une étude suivie de 40 ans a été réalisée sur deux groupes de population Guamienne l'un (groupe I) avec la sclérose latérale amyotrophique et le complexe démence-parkinsonisme, l'autre (groupe II) est un groupe témoin sans SLA ni complexe démence-parkinsonisme.

Selon cette étude les descendants du groupe I ont plus de risque de développer la sclérose latérale amyotrophique et le complexe démence-parkinsonisme par rapport à la population Chamorro générale, contrairement à ceux du groupe II qui ont un risque plus faible.

Se rajoutent à cela d'autres constatations : la prévalence de la maladie diffère selon les régions, Umatac et Merizo sont deux villages voisins au sud de l'île ayant des environnements similaires et leurs habitants ont le même mode de vie, mais la prévalence du complexe démence-parkinsonisme à Umatac était six fois supérieure à celle de Merizo [13]. De même ces affections sont plus fréquentes dans certaines familles par rapport aux autres, et peuvent apparaître chez les immigrés Chamorros plusieurs années après avoir quitté Guam mais elles n'apparaissent pas chez les autres ethnies qui arrivent à Guam.

Bien que ces résultats confirment que la sclérose latérale amyotrophique est un désordre familial, ils ne donnent pas de renseignements sur l'implication de gènes spécifiques ou de mutations de gènes [62] ou loci [13] dans l'étiologie de la maladie, donc ils ne peuvent pas expliquer la forte association familiale de ce désordre. Le haut risque de développer la maladie chez les épouses des patients

suggère que des facteurs extrinsèques soient impliqués dans l'étiologie des deux affections avec ou sans hérédité [63]. Une autre limitation de cette étude est qu'elle est influencée par d'autres facteurs non pris en compte par l'étude dont l'environnement, la nourriture et le mode de vie, lesquels peuvent influencer largement le risque d'apparition de la maladie.

Dans les années 50 la prévalence de la sclérose latérale amyotrophique et le complexe démence-parkinsonisme était au pic : près de 140 par 100.000 habitants, l'incidence de la sclérose latérale amyotrophique était de 179/100 000 pour les hommes et de 61/100 000 pour les femmes. Depuis, les incidences de SLA et du complexe démence-parkinsonisme ont régressé [64] (plus marquée pour la SLA), sous l'effet des facteurs environnementaux [62] et les changements du mode de vie de la population Guamienne.

Ces études convergent donc vers l'implication des interactions génome-environnement [62] dans l'apparition et l'évolution des troubles neurologiques sans que l'un ou l'autre soit déterminant dans ces troubles.

Une analyse épidémiologique a été consacrée à des patients SLA (diagnostiqués entre 1989 et 1991 aux états unis) [65] en fonction de plusieurs critères entre autre leur séjour en dehors des états unis. Selon cette étude, il existe une association significative entre le court séjour à Guam et la sclérose latérale amyotrophique. Elle conclue que l'exposition à des agents toxiques d'action lente est importante dans la pathogenèse de la SLA, et ce davantage en association avec une prédisposition génétique. Ce qui caractérise le mieux la sclérose latérale amyotrophique guamienne endémique est la période de latence longue (43ans) qui précède l'expression clinique.

Les affections neuro-dégénératives guamiennes, dont la SLA, ont une tendance temporelle et elles sont rares chez la population guamienne dans les autres îles [62]. L'influence de facteurs environnementaux sur la répartition de ces

affections définit trois groupes : les plus fortement exposés ont la sclérose latérale amyotrophique, les moyennement exposés font le complexe démence-parkinsonisme et les moins exposés ont la démence.

Parmi ces facteurs environnementaux les plus influents, l'exposition au Cycas (un faux palmier de sago connu localement par "fadang" [66].) demeure la cause la plus débattue [67]. L'ingestion d'aliments à base de cycas a été largement corrélée à l'apparition de la sclérose latérale amyotrophique [34, 35, 62, 64, 67]. La farine préparée à partir des graines de Cycas (*Cycas rumphili* Miquel, *Cycas revoluta* ; Kii, *Cycas circinalis*+++ ou *Cycas micronesica* [66]) fait partie de l'alimentation traditionnelle des Chamorros. Vue la toxicité de ses graines, elles sont détoxifiées par des lavages répétés avant la manipulation. Cette farine ne permet pas de reproduire les signes d'une atteinte neuronale chez des animaux d'expérience.

Bien que le Cycas soit impliqué dans l'apparition de ces troubles neurologiques, les constituants du cycas responsables de ces atteintes sont encore mal connus.

L'un de ces candidats est la Bêta-méthylamino L-alanine [67], une molécule des graines de Cycas qui est retrouvée en faibles quantités dans la farine. Le *C. circinalis* guamien est le plus riche en bêta-méthylamino L-alanine avec des concentrations de 750 à 1200 mg de forme libre par kilogramme de poids sec [67]. Cette molécule a des effets néfastes sur le système nerveux central [68].

- Effets neurotoxiques de la bêta-méthylamino-L-alanine:

Cette molécule entraîne une dégénérescence des motoneurones inférieurs qui remonte vers les motoneurones supérieurs et le striatum, contrairement à la maladie humaine, ces lésions sont aiguës et réversibles.

Elle induit une neurotoxicité et une dégénérescence de la voie locomotrice chez le singe (*Rhesus macaques*), avec : [69, 70]

- Paralysie.
- Atrophie des muscles des membres.
- Dégénérescence non réactive des cellules de la corne antérieure.
- Dégénérescence et perte partielle des neurones pyramidaux du cortex moteur.
- Modifications du comportement.
- Déficits de conduction de la voie (faisceau) motrice centrale.
- Modifications neuropathologiques des cellules Betz du cortex moteur.

Des concentrations faibles de bêta-méthylamino L-alanine peuvent tuer les motoneurones spinaux de la souris.

▪ Mécanisme d'action :

La bêta-méthylamino L-alanine est un agoniste des récepteurs Glutamate ionotropiques (sous-types N-méthyl-D-aspartate / 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolyle)-Propionate / kainate) et un agoniste potentiel des récepteurs métabotropiques (sous-types mGluR5) [71]. Elle active les récepteurs 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4-isoxazolyle)-Propionate / kainate du glutamate et potentialise la formation de radicaux libres [72], selon un mécanisme similaire à celui du Glutamate mais agit à des doses plus fortes [73].

▪ Structure:

Il existe une parenté structurale entre la bêta-méthylamino L-alanine et le Glutamate, par conséquent cette parenté oriente vers une similitude au niveau du site d'action et de l'action physiologique : agoniste faible des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate [74]. La présence des bicarbonates [75] est indispensable pour reproduire l'effet neuronal in vitro, (Figure 10), [67].

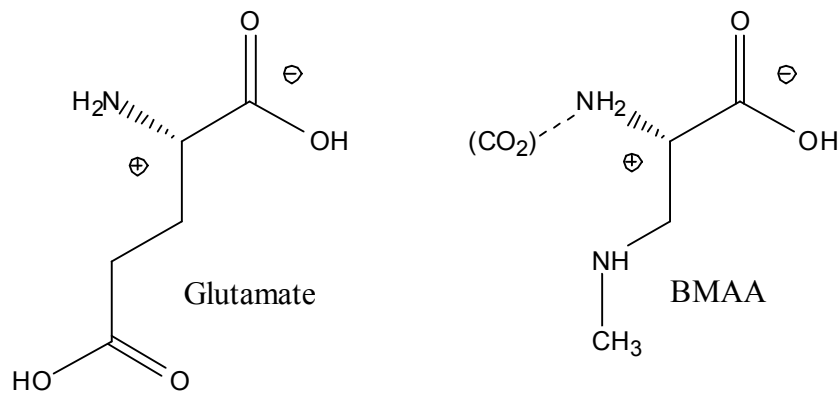


Figure 10 | Parenté structurale entre la Bêta-méthylamino L-alanine et le Glutamate : Les deux molécules présentent la même structure de base à l'exception du radical : Bêta méthyle amino vs Carboxyméthyle, [\[67, 75\]](#).

Ceci rappelle la structure de la bêta-N-oxalylamino-L-alanine [68], retrouvée dans les graines de *Lathyrus sativus*, et dont la consommation est responsable d'un nombre d'atteintes neurologiques que rassemble le terme "Lathyrisme". Cette molécule est un agoniste des récepteurs ionotropiques non N-méthyl-D-aspartate, de type Amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4- isoxazolyle)-Propionate [71], (Figure 11).

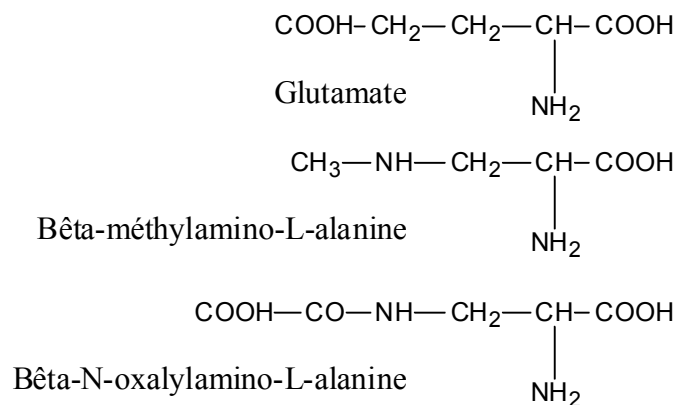


Figure 11 | Parenté structurale entre le Glutamate, la Bêta-méthylamino-L-alanine et la Bêta-N-oxalylamino-L-alanine : Les trois molécules présentent la même structure de base à l'exception du radical : Bêta méthyle amino ; Bêta oxalyle amino ; Acétyle [67, 68].

La Bêta-méthylamino L-alanine, aux concentrations retrouvées dans la farine [69], ne peut pas être la cause principale des troubles dégénératifs [67, 76] liés à la consommation de la farine. Les chamorro devraient ingérer des centaines de kilogrammes de farine par jour pour atteindre la dose toxique de bêta-méthylamino L-alanine [69, 77, 78].

La Cycasine (et son aglycone le Méthylazoxy-méthanol) est une autre molécule (phytostérol glucosides) de la farine de cycas ayant des propriétés neurogéniques et probablement impliquée dans la sclérose latérale amyotrophique [69, 79]. Le Méthylazoxy-méthanol peut endommager l'ADN neuronal, perturber la transmission du Glutamate et favorise la neurodégénérescence via l'apoptose médiée par la protéine tau [69], (Figure 12).

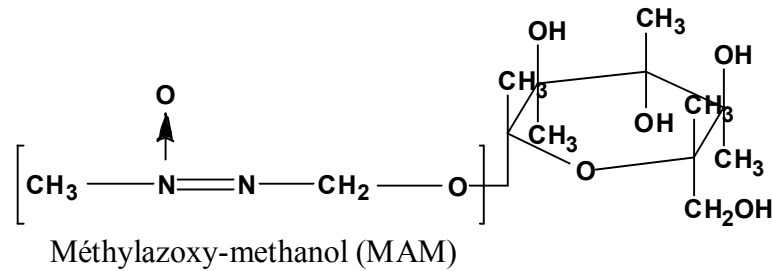


Figure 12 | la cycasine et son aglycone le méthylazoxy-méthanol [79]

Un autre agent de la neurotoxicité du Cycas à Guam, est une chauve-souris connue localement sous le nom "Renards volants" (*Flying fox*, *Pteropus mariannus* et *Pteropus tokudae* polinisateur et disséminateur des grains de Cycas) [67, 69, 80], qui peut manger jusqu'à deux fois et demi son poids de fruit de cycas et de nectar par nuit. Les Guamiens indigènes préparent et s'alimentent de ces animaux pour célébrer certaines cérémonies et réunions sociales [69]. Sa consommation est particulièrement élevée à Umatac et Inarajan, les deux villages de Guam ayant la plus haute incidence de maladies du motoneurone.

La consommation d'un Renard volant unique équivaut à une dose de bêta-méthylamino L-alanine contenue dans 174Kg à 1.014Kg de farine de Cycas [80]. Ceci confirme la présence d'un processus de bioamplification [a, 69] des neurotoxines du Cycas dans l'écosystème Guamien.

La bioamplification dans les renards volants peut être liée à l'abondance de neurotoxines lipophiles de cycas, car les chauves-souris, comme tous les mammifères herbivores, accumulent les toxiques dans leur matière grasse [69].

Plusieurs études [67, 69] ont rapporté le déclin de l'incidence de sclérose latérale amyotrophique parallèlement au déclin des renards volants par excès de consommation. Certaines espèces (*P. tokudae* 1978) ont été abattues jusqu'à extinction (Figure 13), [69].

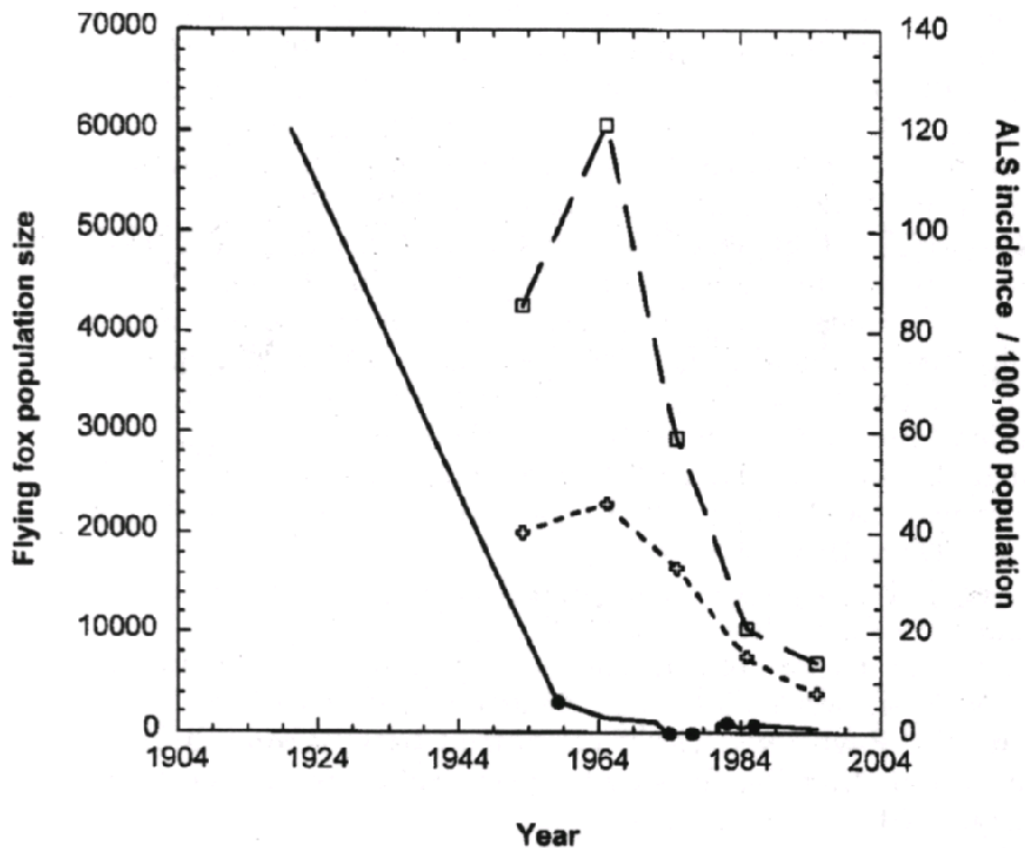


Figure 13 | Evolution du nombre des renards volants et de cas de sclérose latérale amyotrophique dans la population chamorro: Le déclin des renards-volants à Guam à coté des taux d'incidence de sclérose latérale amyotrophique chez les hommes et les femmes à Guam. Cercle plein, taille de la population des renards volants; carré ouvert, incidence de la SLA chez les hommes pour 100.000 hommes; signe plus ouvert, incidence de la SLA chez les femmes pour 100.000 femmes [67, 69].

Ces constatations concordent avec des études épidémiologiques [34, 35] qui ont rapporté le rôle des facteurs environnementaux notamment nutritionnels dans la sclérose latérale amyotrophique. Cependant d'autres études sont indispensables pour identifier la ou les molécules impliquées dans l'apparition de la sclérose latérale amyotrophique et le complexe démence parkinsonisme, ainsi que les mécanismes selon lesquels se déclenche la dégénérescence neuronale.

La voie de la bêta-méthylamino L-alanine est très prometteuse et pourra peut être élucider le mécanisme lésionnel du glutamate et autres excitateurs du système nerveux central impliqués dans les phénomènes d'excitotoxicité.

4.L'excitotoxicité:

Dans les années 1950, il a été observé que le L-Glutamate, qui est le principal acide aminé exciteur du système nerveux central des mammifères, peut exercer des effets toxiques sur le système nerveux et peut provoquer la mort des cellules neuronales sous certaines conditions. Cette relation entre la fonction physiologique du Glutamate comme acide aminé exciteur et son effet pathologique est désignée par le terme "excitotoxicité", introduit dans les années 1970 par Olney *et al.* [15].

Dans les phénomènes d'excitotoxicité, le glutamate se retrouve en grandes quantités dans la fente synaptique, il en résulte une hyperstimulation neuronale par activation excessive des récepteurs du Glutamate.

L'activation en temps normal de ces récepteurs déclenche un flux ionique de Calcium entrant vers le cytosol neuronal, il en résulte entre autre une dépolarisation membranaire et génération du potentiel d'action.

L'Imagerie par Résonance Magnétique a permis la mise en évidence d'une perte ou dégénérescence neuronale et un excès de Glutamate et de Glutamine dans la médulla des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, sans pourtant définir lequel commence en premier. Le signal élevé de Glx (qui désigne à la fois la glutamine et le glutamate) dans la médulla des patients avec plus de dysarthrie et de dysphagie concorde avec l'hypothèse de l'implication de l'excitotoxicité dans la pathogenèse de la sclérose latérale amyotrophique [81].

Des études supplémentaires de la variation du taux de Glx dans d'autres régions du système nerveux central sur une population SLA plus large seront de grande utilité pour confirmer ces hypothèses et pour mieux comprendre les mécanismes qui déclenchent la neurodégénérescence suite à l'excitotoxicité aux Glx et/ou autres acides aminés excitateurs.

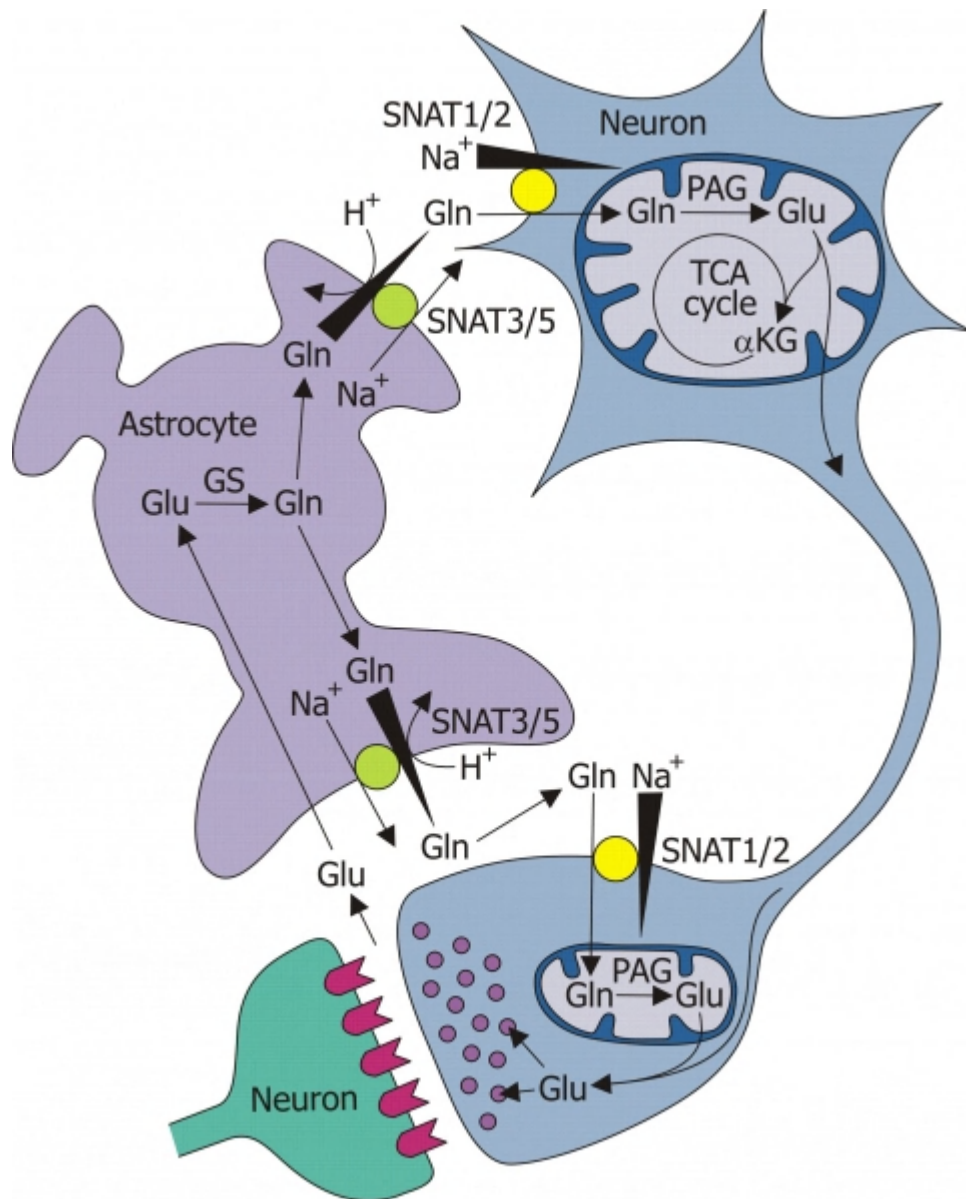


Figure 14 | Le métabolisme et le cycle du glutamate: La synthèse du Glutamate, Glu, au niveau des mitochondries à partir de la glutamine recaptée, le Glutamate rentre dans le cycle de Krebs ou chemine le long des axones vers la synapse. La libération et fixation du Glutamate déclenche le potentiel d'action dans le neurone post synaptique. Le Glu est repris par les cellules gliales, converti en Glutamine, Gln, qui repasse dans le neurone [82].

L'une des constatations concernant l'altération du métabolisme du glutamate ([Figure 14](#)), en liaison directe avec les phénomènes d'excitotoxicité réside dans l'affection des mécanismes de transport du glutamate. Cette altération se voit à deux niveaux : la diminution de la recapture de glutamate en conséquence de la diminution de l'affinité aux récepteurs glutamatergiques GLT-1 (ou transporteurs d'acides aminés excitateurs-2) [[34](#), [35](#), [83](#)]. Le stress oxydatif et la formation de radicaux libres sont particulièrement impliqués dans l'apparition de ces troubles.

Une autre explication de l'augmentation du taux du glutamate dans la fente synaptique est basée sur la libération excessive de glutamate par manque d'inhibition GABAérgique au niveau cortical, dans un modèle semblable à celui de la maladie de Parkinson (Dopamine/Acétyle choline vs GABA/Glutamate). En effet, cette voie permet en temps normal d'équilibrer les effets excitateur/inhibiteur de la voie motrice, et la défaillance de la voie GABAérgique (par anomalie de transmission GABA) aura des conséquences directes sur la fonction excitatrice dans le sens où elle potentialise la libération du glutamate donc contribue à l'excitotoxicité [[38](#)].

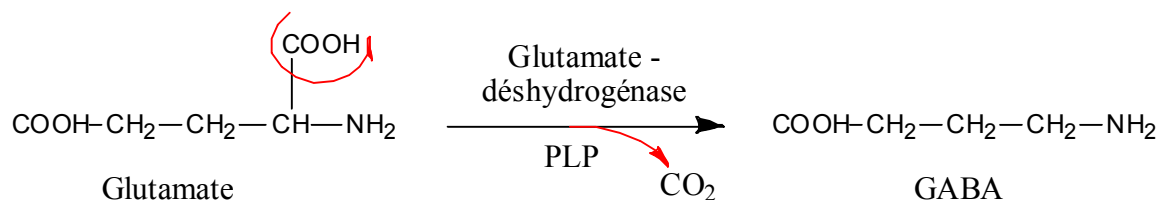
Plusieurs études ont confirmé cette hypothèse: des travaux basés sur la stimulation cérébrale magnétique appariée ont montré une réduction significative de l'inhibition intra-corticale chez des patients atteints de maladies du motoneurone [[3](#), [84](#)]. D'autres études basées sur la Tomographie à émission de positron ont montré une réduction de fixation de Flumazénile (antagoniste des benzodiazépines) dans plusieurs aires corticales (motrices et extra-motrices) chez des patients atteints de maladies du motoneurone, suggérant un trouble de neurotransmission GABAérgique [[38](#)].

L'activité inhibitrice des inter-neurones GABAérgique est impliquée dans la modulation de l'activité neuronale du cortex cérébral et particulièrement l'activité des cellules pyramidales glutamatergiques. Il a été rapporté que les

neurones pyramidaux et les inter-neurones GABAérgiques dégèrent dans la maladie de motoneurone, l'inhibition intra-corticale est réduite dans les stades précoces de la maladie par rapport aux stades évolués ou tardifs, cependant on ne sait pas encore si cette dégénérescence a lieu en tandem ou si les inter-neurones GABAérgiques dégèrent beaucoup plus tôt conduisant à une levée d'inhibition et une augmentation de la transmission Glutamatergique avec toutes les lésions excitotoxiques qui en découlent [38].

Ces travaux ont montré la forte implication de la voie GABAérgique dans la sclérose latérale amyotrophique et ils ont mis au point un modèle de vulnérabilité sélective commun aux aires corticales motrices et extra-motrices qui touche les inter-neurones GABAérgiques et qui survient chez les patients atteints de maladies de motoneurone [38, 41].

L'acide gamma amino-butyrique a une autre liaison avec le glutamate, ce dernier est son précurseur en présence de la glutamate déshydrogénase (et son cofacteur, le Phosphate de Pyridoxal), selon la réaction :



Il est donc évident qu'une augmentation des quantités de glutamate est le reflet d'un dysfonctionnement de sa décarboxylation par la glutamate déshydrogénase ou son cofacteur le phosphate de pyridoxal. Des études supplémentaires de l'affection de cette voie chez les patients ayant des maladies du motoneurone vont donner plus de renseignements sur l'implication de la glutamate déshydrogénase dans les phénomènes d'excitotoxicité.

Des études structurales d'Imagerie par résonance magnétique de la sclérose latérale amyotrophique ont révélé une légère atrophie cérébrale et une réduction du métabolisme du cortex moteur chez des patients SLA [85]. La limite

de l'imagerie par résonance magnétique spectroscopique réside dans la difficulté de détecter les variations métaboliques au début de la maladie [85].

Les mesures du N-acétylaspartate (présent en grande quantités dans les neurones et absent dans les tissus non-neuronaux y compris les cellules gliales) par l'imagerie par résonance magnétique ont montré que les concentrations de N-acétylaspartate reflètent la densité des neurones et le métabolisme neuronal [85]. L'intérêt des mesures du N-acétylaspartate par imagerie par résonance magnétique est donc primordial pour la sclérose latérale amyotrophique, car il permet d'établir un diagnostic précoce de la dégénérescence des motoneurones supérieurs, d'évaluer le pronostic, l'efficacité d'un traitement et de suivre l'évolution de la maladie au cours des essais cliniques.

5. Origine virale:

L'hypothèse de l'origine virale de la sclérose latérale amyotrophique est basée sur deux arguments principaux : premièrement il est reconnu que les virus peuvent induire des syndromes expérimentaux, semblables aux maladies du motoneurone, observés dans la poliomyélite âge-dépendante chez la souris. Dans ce modèle, la maladie du motoneurone expérimentale survient suite à l'interaction entre deux virus normalement inoffensifs : un rétrovirus endogène et un virus de la lactate déshydrogénase [86]. Deuxièmement, des expériences ont montré que les Poliovirus qui font partie des Entérovirus sont capables d'induire une infection persistante in vitro et dans le système nerveux central humain [39], en effet, les entérovirus sont responsables des infections aiguës du système nerveux central comme la méningite aseptique et l'encéphalite [87, 88].

Un autre argument qui renforce cette théorie réside dans le fait que ces virus (Poliovirus et autres Entérovirus) et la sclérose latérale amyotrophique ont en commun la même cible pathologique : le motoneurone [89]. En outre, une incidence élevée de sclérose latérale amyotrophique a été rapportée chez les patients ayant des antécédents de poliomyélite [90].

L'implication rétrovirale dans la sclérose latérale amyotrophique a été suspectée depuis la constatation que les rétrovirus murins et humains peuvent induire des syndromes *SLA-like* [88], et que le poliovirus cause une maladie paralytique avec des similitudes histo-pathologiques et neuro-anatomiques [88, 91].

Pour étudier l'association possible entre l'infection persistante aux entérovirus et la sclérose latérale amyotrophique, Berger M.M. *et al.* 2000 [39, 90] ont recherché, à l'aide de la réaction de polymérisation en chaîne rétrovirale, des segments d'ARN entéroviral dans des spécimens de corde spinale de patients SLA, par rapport à des témoins sans antécédents de maladies de motoneurone. Des

séquences d'acide nucléique entérovirales ont été détectées chez 88.3% des patients SLA contre 3.4% chez les témoins [39].

En outre, cette étude a pu montrer pour la première fois que les séquences entérovirales peuvent être localisées au niveau des corps cellulaires neuronaux dans les cornes antérieures de la moelle épinière des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, (Figure 15).

Les résultats de cette étude confirment donc la présence d'une association forte entre l'ARN entéroviral et la sclérose latérale amyotrophique, sans pour autant définir les caractéristiques de cette association ni le mécanisme exact qui mène à la destruction des motoneurones.

L'apoptose est une réponse cellulaire commune à une infection virale, mais les cellules neuronales sont relativement résistantes à l'apoptose, ce qui permet la persistance virale, celle-ci est peut être liée à une réplication restreinte et entraîne un dysfonctionnement voire une mort cellulaire. La persistance entérovirale peut interférer avec l'expression des gènes neuronaux, favoriser la formation des radicaux libres dans les cellules sous-jacentes, affecter les mécanismes antioxydants, et la réduction de la recapture de Glutamate qui est directement impliqué dans la mort neuronale de sclérose latérale amyotrophique (voir excitotoxicité). La perte neuronale survient donc non pas suite à l'effet cytolytique entéroviral, mais au dysfonctionnement du métabolisme du Glutamate conséquent de la persistance entérovirale [39]. L'étude des effets de la persistance virale ou latence virale [90] sur le métabolisme cellulaire notamment du glutamate sera de grande utilité pour comprendre les mécanismes neurogéniques des séquences entérovirales persistantes et leurs implications dans l'apparition de la sclérose latérale amyotrophique.

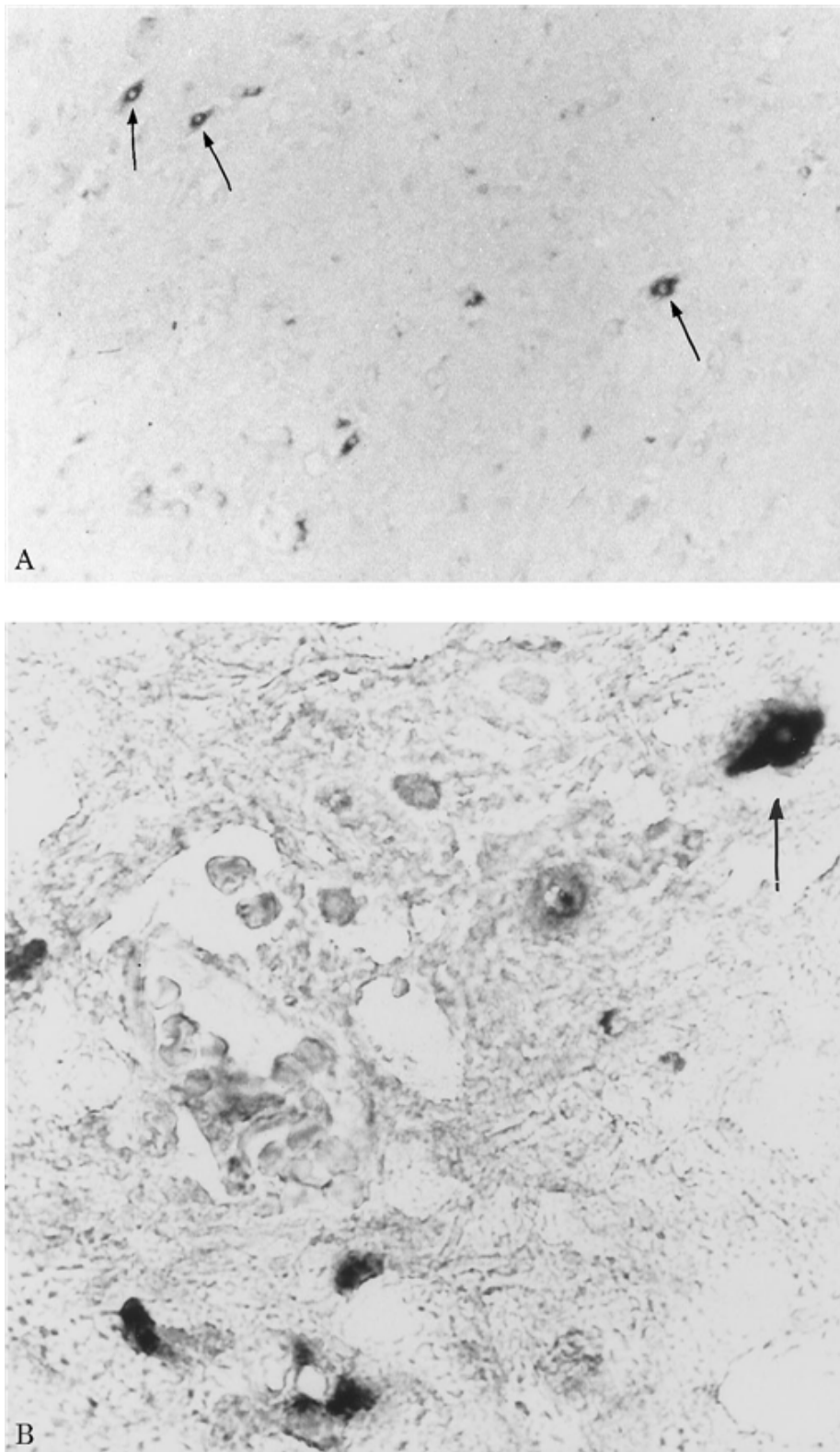


Figure .15 | La moelle épinière d'un patient atteint de SLA : A et B ;
Les spécimens SLA montrent un signal positif de la RT-in situ-PCR
(flèche) dans le cytoplasme. Les nucleus sont décolorés.
(A: amplification, 320; B: amplification, 3100) [\[39\]](#).

Les modèles murins de sclérose latérale amyotrophique suggèrent que l'implication rétrovirale est nécessaire mais insuffisante pour induire la dégénérescence des motoneurones et requière la présence d'autres facteurs. Cette constatation concorde avec la présence d'une activité élevée de Transcriptase inverse dans le sang des proches sains de patients SLA et confirme que d'autres facteurs supplémentaires sont nécessaires pour la manifestation de la maladie.

Dans le syndrome *SLA-like* âge-dépendant de la souris dans lequel il y a une expression rétrovirale endogène spécifique au motoneurones, le facteur supplémentaire est la coinfection avec un togavirus murin normalement inoffensif. Cependant les mécanismes de ces interactions sont encore mal connus [86].

A coté de l'étiologie entérovirale, d'autres virus ont été suggérés comme cause de la sclérose latérale amyotrophique. On rapporte notamment le syndrome *SLA-like* associé à l'infection au virus d'immunodéficience humaine, VIH.

D'après une étude [92], réalisée sur une femme de 23 ans ayant le syndrome *SLA-like* associé à une infection au VIH, les symptômes ont complètement disparu après un an de traitement antirétroviral à base de : Nelfinavir, Zidovudine et Lamivudine.

L'échec des essais cliniques d'antirétroviraux (zidovudine) sur la rémission de la sclérose latérale amyotrophique isolée confirme que ce traitement agit principalement par un mécanisme antirétroviral. Les antirétroviraux inhibiteurs de protéase, dont le Nelfinavir, ont un effet anti-apoptotique. La mort neuronale se voit aussi bien dans la sclérose latérale amyotrophique que dans le sida.

L'activation de la caspase-I a été détectée dans les neurones ayant des mutations de la Superoxyde dismutase liées à la sclérose latérale amyotrophique et les inhibiteurs de la caspase retardent la progression de la maladie chez les souris transgéniques SLA [92].

Il a été démontré que le Nelfinavir et autres inhibiteurs de protéase réduisent de façon importante le taux élevé d'apoptose spontanée qui touche les lymphocytes CD4 des patients ayant le SIDA et inhibent préférentiellement l'expression de la caspase-I via les récepteurs du fragment inducteur de l'apoptose, Fas, dans les lymphocytes CD4, laquelle expression s'amplifie avec la progression de la maladie VIH et la diminution des lymphocytes CD4 [\[88\]](#).

Des études supplémentaires doivent compléter le rôle et le mécanisme d'action des antirétroviraux dans la rémission de la sclérose latérale amyotrophique associée au sida. De même, d'autres mécanismes doivent être étudiés, par exemple, les interférons peuvent induire une hyperproduction de protéines dynamine-like. La dynamine est responsable de la lenteur du transport axonal et son augmentation mène à une axonopathie et un dysfonctionnement moteur [\[39\]](#).

6. Dysfonctionnement de l'apoptose:

Comme il a été mentionné plus haut, la mort des cellules neuronales est l'aboutissement de l'ensemble des processus pathologiques qui affectent le neurone, allant du stress oxydatif, l'excitotoxicité du glutamate, le N-méthyl-D-aspartate ou autres acides aminés excitateurs, les mutations de la superoxyde dismutase-1, les espèces d'oxygène réactives, le Calcium cytosolique jusqu'à l'origine virale, et représente le mécanisme par défaut de la dégénérescence des motoneurones. Cependant, d'autres facteurs intrinsèques y participent et aboutissent au dysfonctionnement de l'apoptose ce qui en fait un élément ayant sa propre implication dans la dégénérescence liée à la sclérose latérale amyotrophique. De plus, elle représente la forme prédominante de la mort cellulaire dans plusieurs maladies neurodégénératives [46].

La mort cellulaire programmée regroupe environ six modes de mort cellulaire : l'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée classique type I, les autres modes de mort cellulaire (induite par le Calcium, le Facteur inducteur d'apoptose ou le Poly (ADP Ribose) polymérase-1) sont dites atypiques [93]. En temps normal l'apoptose neuronale vise à limiter les dégâts neuronaux, vue la capacité régénératrice faible du système nerveux central. Contrairement à la nécrose (conséquence d'une lésion, blessure traumatique ou ischémie), l'apoptose est un processus physiologique intervenant dans le développement neuronal, mieux organisé et met en jeu une cascade d'événements qui orchestre la mort cellulaire sans relargage des organites intracellulaires dans le milieu ambiant, elle peut être localisée loin du site de l'atteinte et nécessite un nombre de conditions pour se déclencher (ex : seuil d'hypoxémie). La mort cellulaire programmée met en jeu divers enzymes et facteurs à propriétés apoptotiques ou proapoptotiques à plusieurs compartiments cellulaires : membrane plasmique, cytosol, mitochondries, réticulum endoplasmique, etc. (Figure 16), [94], en particulier, les Caspases interviennent à plusieurs niveaux et sont indispensables pour orchestrer les différentes cascades enzymatiques [95], (Figure 17).

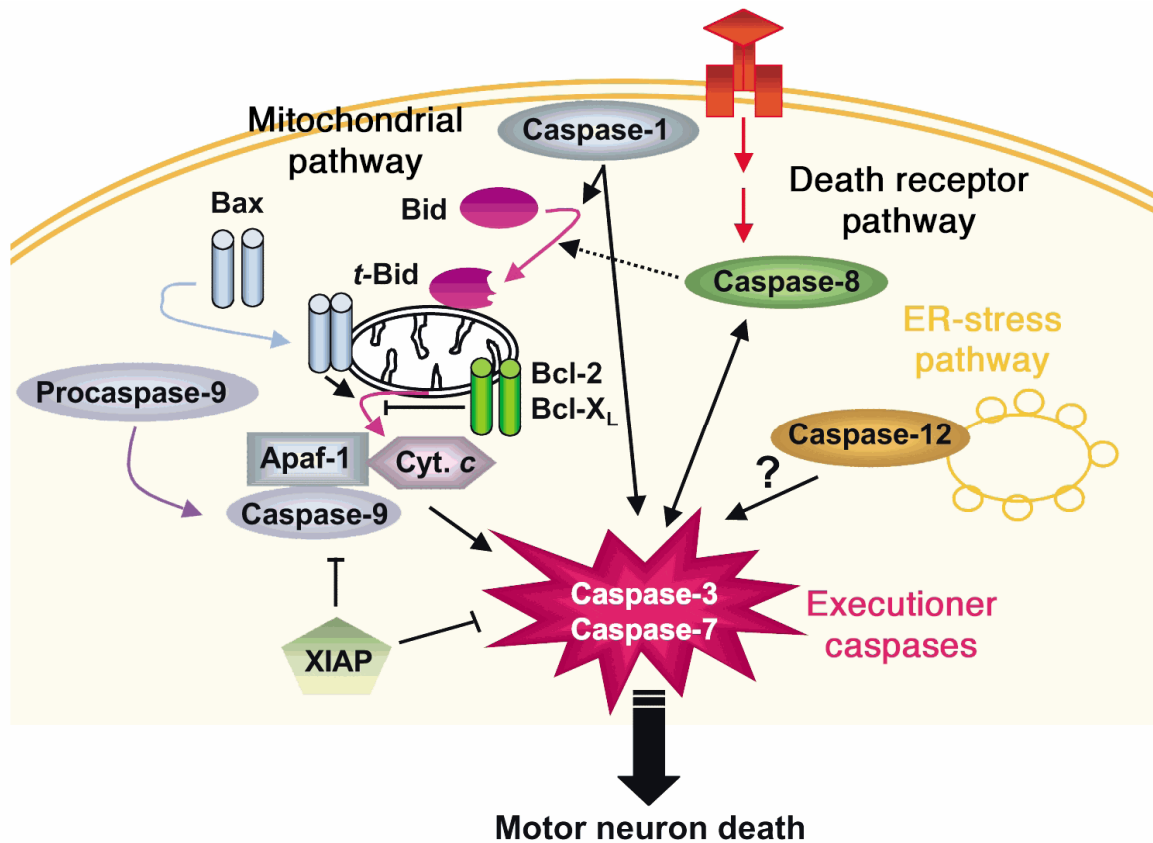


Figure 16 | Les voies moléculaires de la mort cellulaire programmée :

Trois voies ont été décrites : la voie mitochondriale (ou intrinsèque,) la mort médiée par les récepteurs (ou extrinsèque) et la voie du réticulum endoplasmique, ER. Dans la voie mitochondriale, la translocation de la protéine proapoptotique et le domaine BH3 de la protéine Bid du cytosol vers la mitochondrie favorise la mort cellulaire par induction de la libération de Cytochrome C, Cyt.c de la mitochondrie vers le cytosol : bien que la Bid normale et tronquée (t-Bid) passent dans la mitochondrie, t-Bid est la forme la plus active. Le cytochrome C cytosolique active la caspase 9 en présence du Apaf-1, qui, à son tour, active les caspases effectrices en aval. Cette voie peut être inhibée par la protéine antiapoptotique Bcl-2 et par l'inhibiteur de protéine caspase, l'inhibiteur de l'apoptose lié au chromosome X, XIAP. Dans la mort médiée par les récepteurs, la caspase-8 est activée par les récepteurs de la mort (famille TNFR) dans la membrane plasmique, les récepteurs de la mort incluent les Fas(CD95) et les récepteurs à faible affinité pour les neurotrophines (p75NTR). La caspase-8 activée induit à son tour les caspases effectrices directement ou via l'activation de la protéine Bid. Le stress du réticulum endoplasmique, ER avec la rupture de l'homéostasie du Ca^{2+} et l'accumulation protéique dans le RE peuvent aussi induire l'apoptose via l'activation de la caspase-12. Cette caspase n'est pas activée par les signaux apoptotiques qui ciblent la membrane ou la mitochondrie. L'activation de la caspase-1 en amont, l'enzyme clé responsable de l'activation des caspases effectrices et potentialise via le clivage de la Bid, l'activation de la voie apoptotique mitochondriale [94].

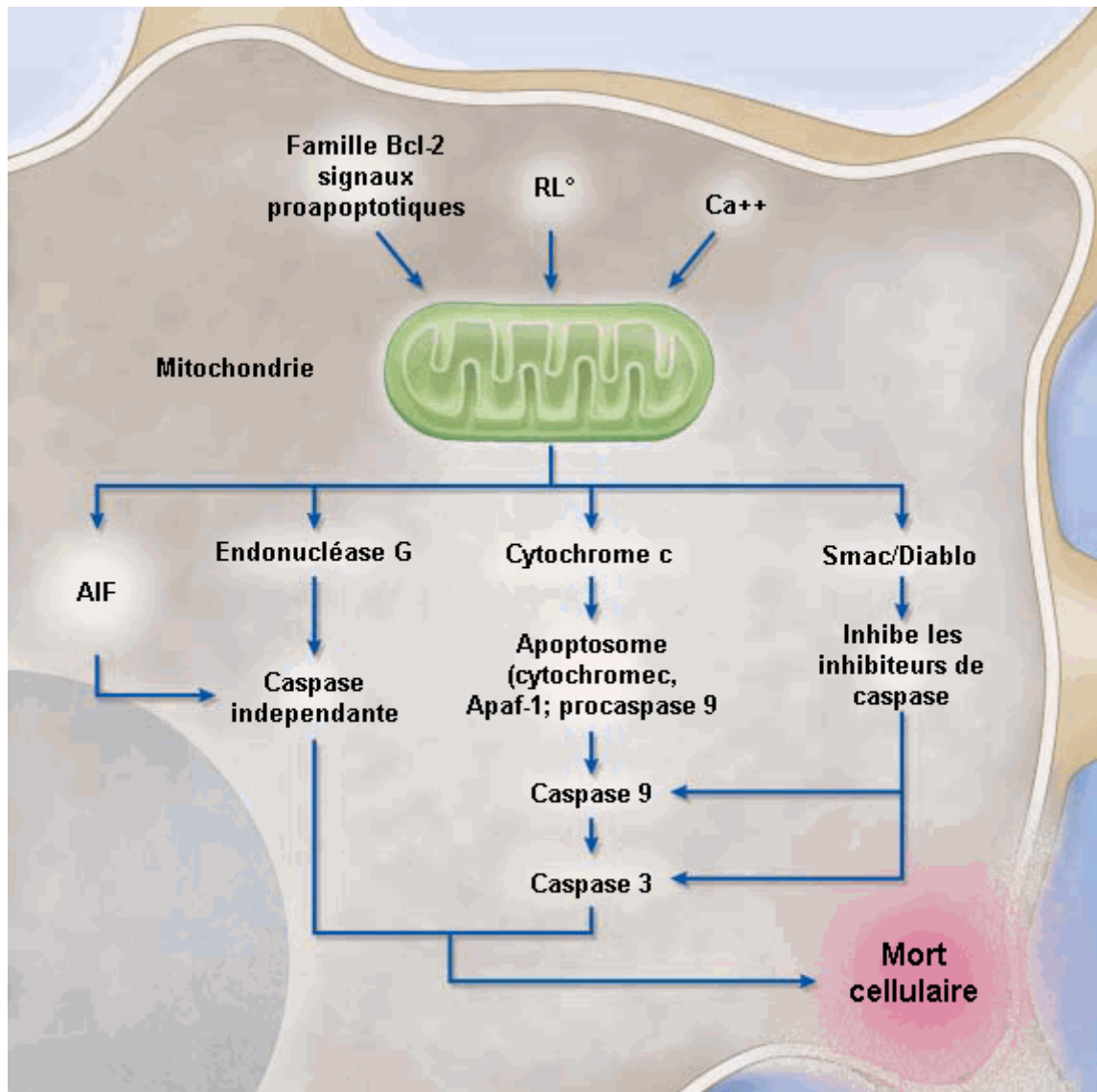


Figure 17 | Les médiateurs clés de la voie des Caspases dans la mitochondrie :

Trois signaux principaux causent la libération des médiateurs apoptogéniques mitochondriaux : les membres proapoptotiques de la famille Bcl-2, l'augmentation du Calcium, Ca⁺⁺ intracellulaire et les espèces d'oxygène réactives ou radicaux libres, RL°. Quatre molécules mitochondriales impliquées dans la voie de mort cellulaire en aval ont été identifiées : le cytochrome C, le Smac/Diablo, le facteur inducteur d'apoptose, AIF et les endonucléases G. Le cytochrome C se lie au Facteur activateur de l'apoptose-1, Apaf-1, et forment avec la procaspase 9, l'apoptosome qui active la caspase 9, à son tour la caspase 9 active la caspase 3. Le Smac/Diablo se lie aux inhibiteurs de caspase activée et mène d'ailleurs à l'activation des caspases. Le facteur inducteur d'apoptose, AIF et les endonucléases G sont les médiateurs de la voie de la mort cellulaire indépendante de la caspase [96].

Une étude [46] a recherché l'évolution et les facteurs impliqués dans l'apoptose des motoneurones spinaux induite par l'avulsion unilatérale du nerf sciatique chez la souris. Les auteurs de cette étude ont décrit les mécanismes d'une vulnérabilité sélective des motoneurones basée sur la présence ou l'absence des récepteurs de la mort cellulaire programmée, FasR. Ainsi les motoneurones qui présentent les récepteurs Fas [e], sont plus vulnérables à l'apoptose par rapport à ceux qui en ont peu ou pas. La réduction des récepteurs Fas fonctionnels confère au motoneurone une protection vis-à-vis de l'avulsion du nerf sciatique : les souris avec des récepteurs Fas normaux ont une perte neuronale de 56% contre 17% seulement pour les souris avec des récepteurs Fas non fonctionnels [46].

Il existe un processus de régulation en amont conséquent à l'avulsion du nerf sciatique: parmi les conséquences moléculaires de cette avulsion, l'augmentation de l'expression du gène Fas, des protéines Fas dans la région lombaire et des récepteurs Fas dans la corne ventrale ipsilatérale (ipsi) de la corde spinale, associée à l'augmentation des produits de clivage des caspases-8. Le gène codant pour les récepteurs Fas est influencé par la p-53, et la délétion du gène p-53 a un effet protecteur considérable contre l'apoptose des motoneurones induite par l'avulsion du nerf sciatique. La régulation en amont des Fas conséquents de l'avulsion du nerf sciatique est atténuée chez les souris p-53 -/- (négatif/négatif) et l'activation des p-53 (indiquée par la détection de la PhosphoSer-15-p-53) était présente dans les motoneurones lésés des souris ayant des Fas mutés ([Figure 18 – F ; G](#)), [46].

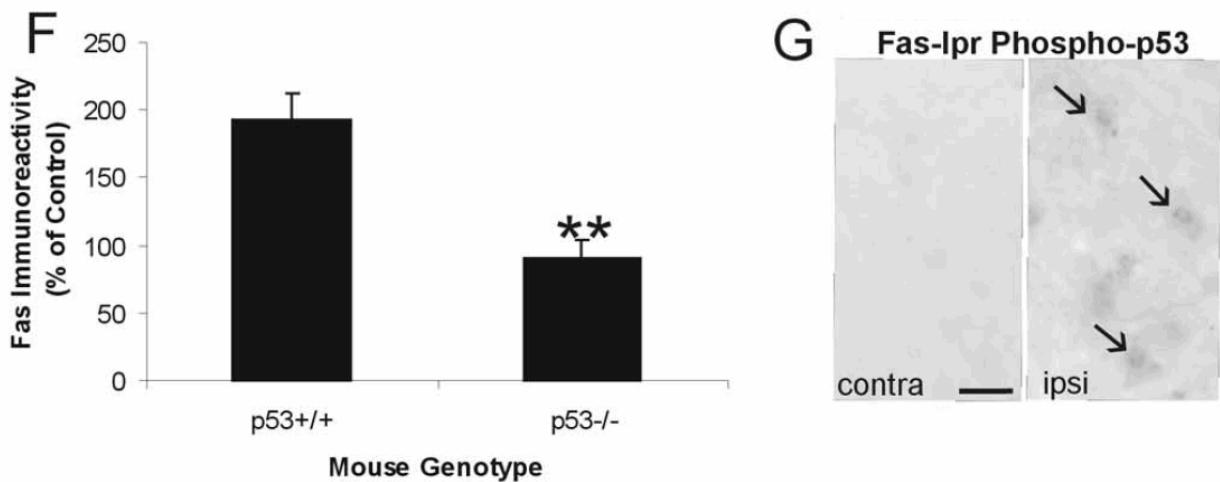


Figure 18 | Implication du gène p53 dans la régulation des Fas [46].

Les protéines Fas, p75 à faible affinité au facteur de croissance neuronale et les récepteurs du facteur de nécrose tumorale, sont des récepteurs transmembranaires de surface qui ont une fonction clé dans l'apoptose des motoneurones induite par l'avulsion, elles mettent en jeu des mécanismes complexes et s'interagissent intimement et avec d'autres protéines (p-53) en hiérarchie pour assurer le déroulement de l'apoptose.

Les oxyde nitrique synthéses sont également impliquées dans la régulation de l'apoptose et leur effet est similaire à celui des Fas. Les motoneurones dépourvus d'oxyde nitrique synthéses neuronale et inducible échappent à l'apoptose induite par la blessure neuronale, car ces deux génotypes d'Oxyde nitrique synthase ont donné des valeurs significatives quant à la survie motoneuronale après l'avulsion du nerf sciatique, par contre l'effet de l'oxyde nitrique synthase endothéliale est médiocre. Les souris déficientes en Oxyde nitrique synthéses neuronale et inducible sont mieux protégées contre l'apoptose induite par l'avulsion du nerf sciatique, les cinétiques des Oxyde nitrique synthéses neuronale et inducible ont deux sens opposées ([Figure 19 – A ; H](#)), [\[46\]](#).

Martin et al. • Adult Motoneuron Apoptosis Signaling

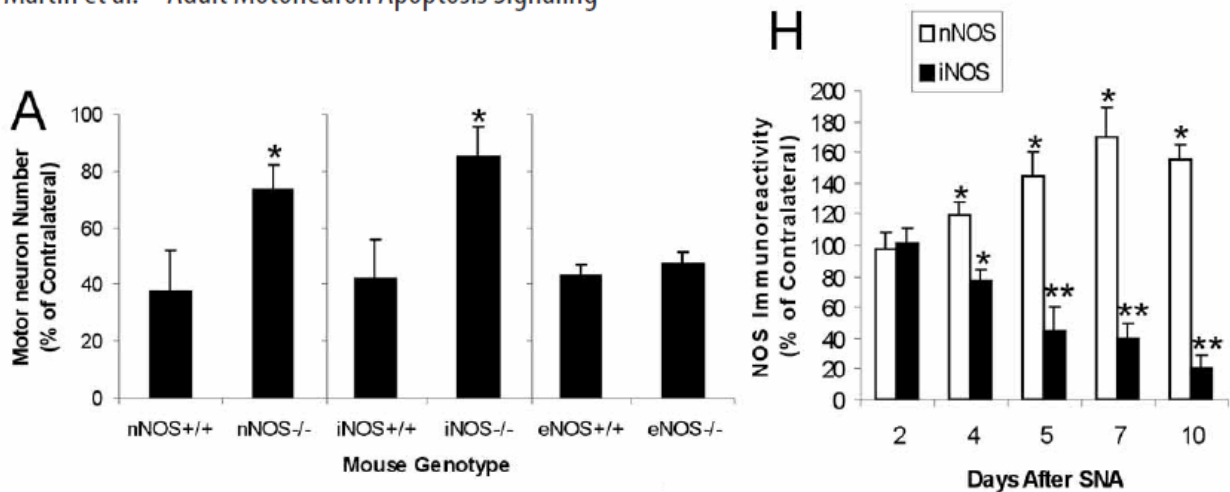


Figure 19 | Evolution et implication des Oxyde nitrique synthèses dans l'apoptose des motoneurones [46].

D'autres facteurs interviennent dans l'apoptose comme les radicaux libres, l'oxyde nitrique, le peroxynitrite et surtout la superoxyde dismutase-1 mutée, celle-ci rend le début de la dégénérescence de motoneurones plus précoce et accélère son évolution, par contre l'expression ou l'hyper-expression de la Superoxyde dismutase-1 humaine chez des souris transgéniques SOD1 sauvages prévient largement la survenue de ces atteintes. (Figure 20 – B ; C), [46].

Martin et al. • Adult Motoneuron Apoptosis Signaling

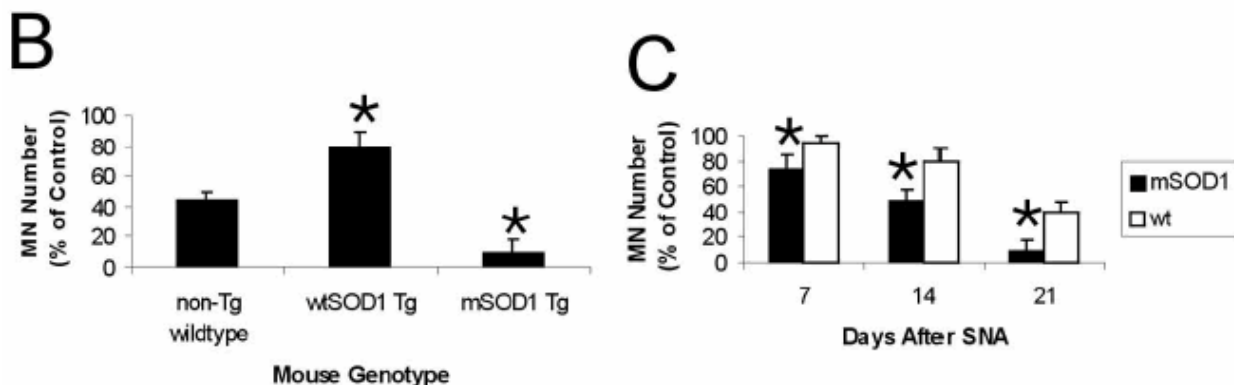


Figure 20 | Implication de SOD1 dans la dégénérescence des motoneurones:

non-Tg wilde type : souris type sauvage non transgéniques

wtSOD1 Tg : souris type sauvage transgéniques sur-exprimant la SOD1 humaine.

mSOD1 Tg : souris type sauvage transgéniques avec SOD1 mutée (activité réduite) [46].

Vus l'implication et le rôle clé des caspases dans la mort neuronale, des investigations ont été réalisées à propos de l'effet inhibiteur anti-caspase que possèdent certains peptides synthétiques comme le benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp(OMe)-fluorométhylcétone, nommé "zVAD-FMK" et ayant une parenté structurale au niveau du motif de reconnaissance des substrats des caspases. Ces peptides, qu'on appelle aussi " Inhibiteurs de protéase *ICE-like*" (ou *Interleukine-1 beta converting enzyme-like*), bloquent l'activité des caspases de façon compétitive et, selon leur liaison aux halométhylcétone, irréversible.

Les inhibiteurs peptidiques de caspase réduisent la neurodégénérescence chez des modèles d'ischémie cérébrale, de maladie de Huntington et de sclérose latérale amyotrophique. Des auteurs ont mis en évidence ces effets inhibiteurs sur l'apoptose des inter-neurones GABAérgiques consécutive de la lésion neuronale ([Figure 21](#)), [\[95\]](#). D'autres travaux ont démontré que le benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp(OMe)-fluorométhylcétone inhibe l'apoptose dans une lignée de cellule leucémique THP.1 induite par divers stimuli et l'apoptose induite par les antigènes Fas dans des lymphocytes T [\[97\]](#).

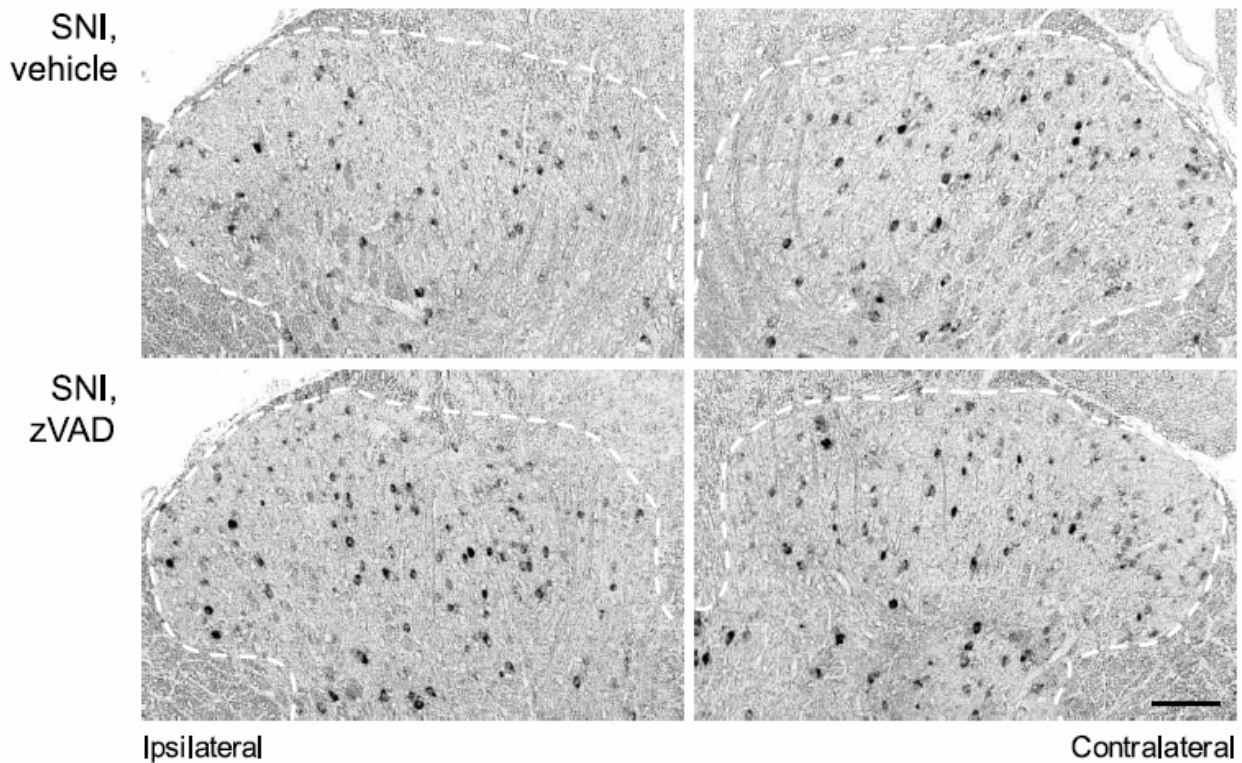


Figure 21 | Le blocage de l'apoptose permet la récupération des inter-neurones GABAérgiques :

Un traitement continu avec le benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp(OMe)-fluorométhylcétone corrige la perte des neurones dans la corne dorsale ipsilatérale quatre semaines après la lésion ; barre=100µm [95].

La protéolyse de la Poly (ADP Ribose) polymérase, enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN et la maintenance du génome, est un marqueur biochimique précoce de l'apoptose. La Poly (ADP Ribose) polymérase est clivée en résidus Aspartate (Asp-216-Gly-217) par plusieurs protéases *ICE-like* [97].

Les mécanismes de l'effet anti-apoptotique mis en jeu par les inhibiteurs de protéase *ICE-like* ont été étudiés et publiés dans d'autres travaux. Ces travaux ont démontré que le benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp(OMe)-fluorométhylcétone inhibe l'activation de l'activité protéase des Poly (ADP Ribose) polymérase dans des cellules leucémiques TPH.1. Le benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp(OMe)-fluorométhylcétone inhibe l'apoptose non pas par blocage de

l'activité de la caspase-3 (sous-type de la famille *ICE-like* appelée aussi : CPP32) en elle-même, mais par inhibition de son processus d'activation en amont.

Ces résultats ouvrent la voie vers le développement de nouvelles thérapies anti-apoptotiques à effet anti-protéase *ICE-like*. En raison du large éventail de cette famille, on prévoit un nombre similaire de produits agissant au niveau des différents sous-types des *ICE-like* [97].

Une autre étude [98] a confirmé l'effet anti-apoptotique de l'inhibition des caspases, qui, à côté de l'hyper-expression de la Bcl-2 ont réussi à prolonger la survie mais pas l'arrêt de la maladie chez des souris de Superoxyde dismutase mutée. Les résultats de cette étude ont souligné le rôle de la voie de mort cellulaire programmée mitochondriale comme pivot de l'ensemble des mécanismes responsables de la dégénérescence des motoneurones [99].

Les anomalies de l'apoptose responsables de la neurodégénérescence dans la sclérose latérale amyotrophique n'ont pas encore été toutes identifiées, d'autres études doivent se focaliser à ce niveau pour mettre au point les facteurs et les mécanismes impliqués.

7. Origine immunitaire et inflammatoire

L'hypothèse de l'origine immuno-inflammatoire de la sclérose latérale amyotrophique est basée sur des constatations sur la présence de microglies activées, des Immunoglobulines G avec leurs récepteurs de la portion Fc, et des lymphocytes T dans la corde spinale des patients SLA et des animaux d'expérience modèle de maladies du motoneurone. Ces changements inflammatoires se voient dans les biopsies des formes de sclérose latérale amyotrophique familiale et sporadique, ce qui oriente vers l'implication de facteurs immuno-inflammatoires dans l'évolution de la maladie. On ne sait pas encore si ces changements sont la cause ou la conséquence de la mort neuronale, cependant il a été démontré que des animaux d'expérience ayant une maladie inflammatoire de la substance grise peuvent développer des lésions et une perte de motoneurons selon un mécanisme à médiation immunitaire [\[100\]](#).

Une étude prospective [\[100\]](#) a suivi l'évolution des signes cliniques et physiologiques de la sclérose latérale amyotrophique en parallèle avec les changements immuno-inflammatoires chez des souris transgéniques SOD1. Les résultats de cette étude ont montré une association significative entre l'évolution des signes de la sclérose latérale amyotrophique et celle des signes inflammatoires sans spécifier le rôle exact de l'inflammation ou l'activation immunitaire dans la maladie.

Une activation gliale intense a lieu à l'interphase avant le début des symptômes cliniques et préalable à une perte significative de motoneurons. L'augmentation de la réactivité gliale a lieu dans d'autres maladies neuro-dégénératives à côté de la sclérose latérale amyotrophique, le Parkinson et l'Alzheimer. L'activation de la microglie mène à deux processus distincts : support de la régénération neuronale ou contribue à une perte neuronale via la libération de facteurs toxiques, la distinction entre ces deux processus n'est pas toujours facile [\[100\]](#).

Bien que les "signaux de lésions" neuronales pour la microglie soient inconnus, il y a forte évidence que l'hypertrophie et la prolifération microgliale conduisant à un décapage synaptique après blessure neuronale peut promouvoir la régénération, cependant, dans ce modèle de dégénérescence lié à la Superoxyde dismutase, la perte neuronale progresse malgré l'augmentation significative de l'activation microgliale.

Les microglies, comme les macrophages pour les autres tissus, interviennent dans la réaction inflammatoire précoce consécutive aux lésions du tissu cérébral (en particulier les épisodes d'hypoxémies aiguës à répétition), cette réaction s'accompagne de la libération de facteurs toxiques comme l'Oxyde Nitrique et les Espèces d'Oxygène Réactive, la production d'Acides Aminés Excitateurs, de cytokines pro-inflammatoires (les interleukine-6, et -1 β et le facteur de nécrose tumorale- α) et les chemokines qui induisent la croissance et la migration d'autres cellules et en particulier les astrocytes. En effet, ces cellules qui ont, en temps normal un rôle dans la protection et la nutrition des neurones, interagissent intimement avec les motoneurones qui dégèrent dans les souris SOD, et peuvent influencer de façon positive ou négative la mort neuronale. L'étude de l'évolution de la mort neuronale et la réactivité microgliale et astrocytaire suggère que la microglie inaugure la réponse immuno-inflammatoire initiale consécutive à la mort neuronale suivie des astrocytes sans définir le rôle exact de ces cellules dans la dégénérescence neuronale.

L'augmentation et la modulation des interleukines-6 et du facteur de nécrose tumorale- α induite par l'hypoxémie peuvent représenter un mécanisme de neuroprotection endogène contre les lésions des facteurs excitotoxiques. L'effet neuroprotecteur des taux élevés des interleukines-6 a aussi été observé dans un modèle animal de sclérose latérale amyotrophique ou dans l'excitotoxicité après l'hypoxémie. D'autres médiateurs inflammatoires comme les Prostaglandines-E2, produits de la cyclooxygénase-2, ont une évolution similaire et augmentent chez

les patients SLA. Les taux élevés des Interleukines-6 et de facteur de nécrose tumorale- α , de prostaglandines-E2, de Cyclooxygénase-2 observés chez des patients en parallèle à la perte neuronale pourraient reproduire la réaction normale de l'hypoxémie, les anti-cyclooxygénase-2 auront donc un effet délétère sur les patients SLA par blocage de la boucle de contrôle du Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire pendant l'hypoxémie [101].

La propagation de la réponse inflammatoire en parallèle avec l'évolution des lésions neuronales est en faveur du rôle lésionnel des facteurs de l'inflammation, cependant, en raison de la capacité des cellules gliales de libérer des facteurs de croissance, l'implication immunitaire peut aussi avoir des effets protecteurs donc bénéfiques pour le neurone.

Les médiateurs de l'inflammation et les facteurs de croissance comme le Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire libérés par les cellules endothéliales sous l'effet de l'hypoxie, sont probablement impliqués dans la sclérose latérale amyotrophique sporadique. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire est principalement produit dans le système nerveux central par les cellules endothéliales et la microglie [100].

Les études consacrées au rôle de l'inflammation dans la sclérose latérale amyotrophique sont rares et l'exploration de cette voie est nécessaire pour mieux comprendre l'implication des facteurs immuno-inflammatoires et le système immunitaire inné dans les maladies du motoneurone.

Chapitre IV :
Traitement



Compte tenu de la thérapie actuelle de la sclérose latérale amyotrophique, il s'avère évident que le traitement médicamenteux a un effet, s'il existe, très limité. Le Riluzole, un antagoniste du glutamate, le seul traitement conçu pour la maladie et reconnu par la *FDA* [19], permet un léger prolongement de la survie.

D'autres inhibiteurs de libération de glutamate (gabapentine et lamotrigine), et le dextrométhorphan qui bloquent les récepteurs Glutamatergique N-méthyl-D-aspartate, ont tous échoué à montrer le moindre bénéfice contre la sclérose latérale amyotrophique dans les essais cliniques.

Des essais cliniques de Myotrophine (insulin-like growth factor-I) d'une cytokine neuro-active, la rHCNTF [102], d'un anti-apoptotique, le TCH346 [103] et un anti-inflammatoire et antiapoptotique (la minocycline) [104] étaient décevants.

La prise en charge des patients est principalement basée sur les traitements palliatifs qui ont pour but la compensation des effets délétères de la défaillance motrice et de la neurodégénérescence à plusieurs niveaux selon le stade de la maladie et la gravité de l'atteinte.

Jusqu'à présent, il n'y a pas de traitement efficace pour arrêter la progression de la neurodégénérescence et aucun médicament ne permet de rétablir la faiblesse musculaire causée par la maladie [105].

La prise en charge des patients SLA est basée sur deux voies thérapeutiques principales:

- La lutte contre la progression de la dégénérescence neuronale : le traitement médicamenteux.
- La compensation de l'handicap et des défaillances motrices conséquentes de cette neurodégénérescence.

A. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE :

1. Riluzole:

Le seul traitement actif actuel est le Riluzole (Rilutek®).

1.1. Chimie : [\[106\]](#), [\[107\]](#)

Le riluzole est le 2-amino-6-(trifluorométhoxy)benzothiazole.

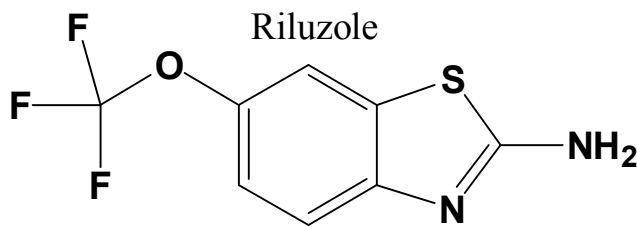


Figure 22 | Structure chimique du Riluzole

1.2. Propriétés pharmacologiques du Riluzole:

- Il empêche la libération du Glutamate dans la fente synaptique,
- Il empêche la libération d'acétylcholine induite par la N-méthyle-D-aspartate in vitro,
- Il empêche l'augmentation de la Guanosine monophosphate cyclique, dans le cortex cérébral induit par le glutamate in vivo et in vitro,
- Il empêche la libération de dopamine et d'aspartate induit par le glutamate,
- Il inhibe la protéine Kinase-C,
- C'est un inhibiteur des canaux sodiques (standard et voltage dépendant) et notamment les canaux sodiques sensibles à la Tétrotoxine qui sont associés aux neurones endommagés [\[108\]](#). Ceci empêche la libération de glutamate,
- Il a un effet anticonvulsivant et antiépileptique [\[109\]](#).

Effets sur la signalisation cellulaire : [\[110\]](#), [\[111\]](#)

- Le Riluzole a un effet neuro-protecteur lié à sa propriété à inhiber de façon réversible les oscillations spontanées du Calcium dans plusieurs types cellulaires.

Effets sur le Potentiel d'Action : [\[110\]](#), [\[111\]](#)

- Le Riluzole réduit la fréquence, l'amplitude et la durée du potentiel d'action.

Effets sur les canaux voltages dépendants : [\[110\]](#), [\[111\]](#)

- Le Riluzole inhibe le courant sodique voltage dépendant.
- Il accroît le courant potassique des canaux voltage dépendants sensitif à l'iberotoxine.
- Il n'a pas d'effet sur le courant Calcique des canaux voltage dépendants.
- Il bloque les canaux sodiques sensibles et résistants à la tétrodoxtine dans les ganglions des neurones de la racine dorsale chez la souris [\[108\]](#).

1.3.Mécanisme d'action : [\[110\]](#), [\[111\]](#)

- Le Riluzole agit par inhibition de la libération du Glutamate dans les terminaisons pré-synaptiques. Il agit par antagonisme in-compétitif avec le Glutamate et la Glutamine au niveau de leurs récepteurs.
- L'inhibition de la signalisation calcique et l'excitabilité spontanée sont secondaires à l'activation des canaux potassiques et l'inhibition des canaux sodiques.

1.4.Efficacité : [\(Figures 23 ; 24\)](#)

Les essais cliniques ont démontré que le Riluzole 50 mg permet de retarder le recours à la trachéotomie de 2 - 3 mois et a un effet bénéfique léger sur la survie. Cependant il n'a pas d'effet notable sur la force musculaire ou la qualité de vie.

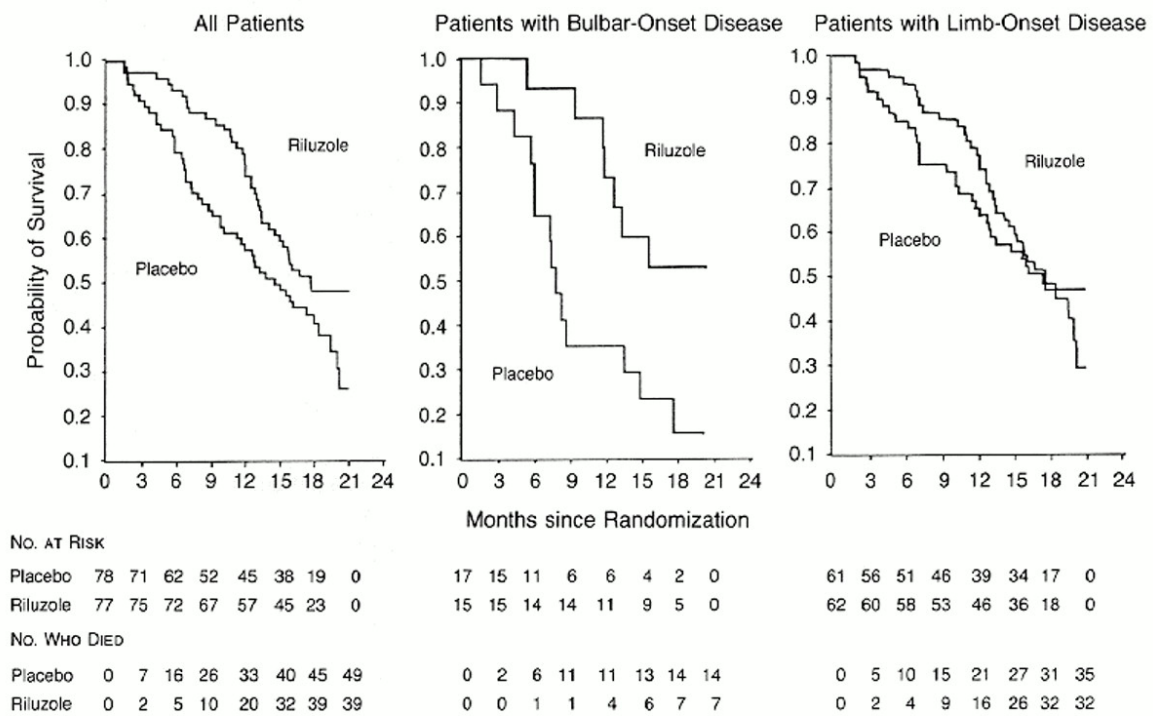


Figure 23 | Effet du Riluzole sur la survie chez les patients SLA vs placebo :

Les nombres des patients à risque dans chaque groupe au début de chaque période de trois mois sont mentionnés en dessous de la figure, à côté du nombre cumulatif des décès. Les courbes ont été comparées par le test Mantel log-rank. Dans la population totale (gauche), les courbes des deux groupes ont une différence significative au 12^{ème} mois, ($P = 0.014$) et au 21^{ème} mois ($P = 0.046$) à l'arrêt de la période placebo-control (moyenne de suivi, 573 jours). Chez les patients avec début bulbaire (centre), les courbes ont une différence significative au 12^{ème} mois ($P = 0.014$) et 21^{ème} mois ($P = 0.013$). Chez les patients avec début spinal (droite), les courbes ne présentent pas de différence marquée ni au 12^{ème} ni au 21^{ème} mois [112].

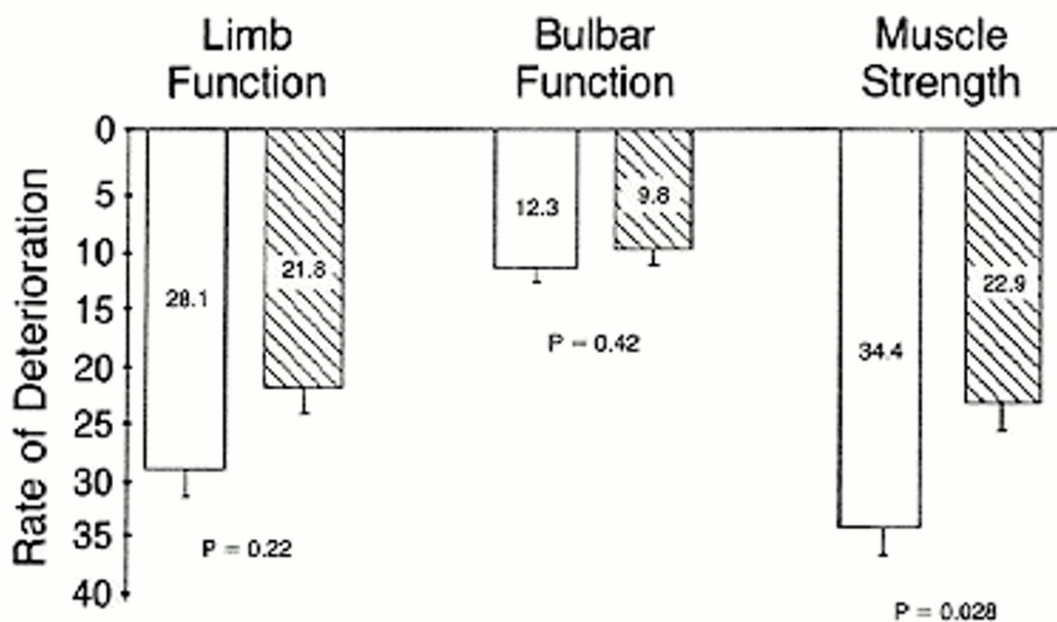


Figure 24 | Effet du Riluzole sur le taux de détérioration annuel des membres, des fonctions bulbaires et musculaires chez les patients SLA vs placebo :

Soixante-quinze patients ont été étudiés dans chaque groupe. Les barres ouvertes indiquent le groupe placebo, et les barres striées représentent le groupe Riluzole. Les valeurs mentionnées sur les barres sont les taux de détérioration par ans. Les inclinaisons (pentes) ont été estimées selon la méthode "unweighted least-square". La différence entre les groupes était de 6.3 ± 5.2 pour la fonction des membres, 2.5 ± 3.0 pour la fonction bulbaire et 11.5 ± 5.2 pour les tests musculaires.

A gauche : fonction des membres (*Limb Function*), au centre : fonction bulbaire (*Bulbar Function*) et à droite : force musculaire (*Muscle Strength*) [112].

1.5.Effets indésirables et suivi du traitement:

On note comme effets indésirables : une hépatotoxicité, neutropénie, œdèmes angioneurotiques, pancréatites, nausée, malaise abdominal. [\[16, 18\]](#)

Suivi du traitement: Contrôle de la fonction hépatique tous les mois ensuite tous les trimestres. L'hépatotoxicité est réversible à l'arrêt du Riluzole.

2.Soins palliatifs:

- Malgré l'absence de traitement efficace pour arrêter ou inverser la progression de la maladie, il existe de nombreuses mesures thérapeutiques qui améliorent la qualité de vie chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.
- Une approche multi-modalité est essentielle pour le traitement.
- Les patients sont revus en clinique au moins tous les trois mois en parallèle avec la thérapie et la rééducation, physique, professionnelle, linguistique et respiratoire.
- Ils sont également évalués en psychiatrie, vu la fréquence des épisodes dépressifs, en gastro-entérologie et en pneumologie.

3.Physiothérapie:

- Des exercices d'étirement, passifs et actifs, pour prévenir les contractures.
- Évaluer la démarche et les besoins (c'est-à-dire, de la canne, une marchette, fauteuil roulant, etc.).

4.Ergothérapie :

- Le patient doit être évalué pour le choix du dispositif approprié qui peut restaurer la ou les fonctions affectées. (Ex : dispositif d'alimentation à rotation de billes avec élévateur du bras proximal)
- L'environnement social du patient doit être évalué pour répondre à ces équipements (ex : voies adaptées au fauteuil roulant)

5.Dysarthrie:

- L'évaluation du degré de l'atteinte est réalisée par un physiothérapeute ou en service de phonétique.
- Aide le patient à améliorer son articulation.
- Divers précédés électroniques peuvent optimiser la parole qui est habituellement altérée chez les patients.

6.Dysphagie:

En raison des difficultés de déglutition associées à l'atteinte bulbaire, l'alimentation est également affectée.

6.1.Diététique :

Des suppléments riches en calories et en protéines doivent être ajoutée à la ration alimentaire.

6.2.Gastrostomie Endoscopique Percutanée :

Lorsque la dysphagie est sèvre, la gastrostomie est recommandée. Certaines études ont démontré que la gastrostomie ou la gastrojéjunostomie a un effet bénéfique sur la qualité de vie et prolonge la survie de quelques mois.

- L'idéal, la mise en place de la gastrostomie doit être réalisée avant que la capacité vitale forcée atteint 50% pour réduire le risque de la procédure chirurgicale.
- La mise en place de la gastrostomie endoscopique percutanée ne prévient pas l'aspiration.

7.Salivation – sialorrhée :

La sialorrhée et l'hyper-salivation peuvent être une complication des troubles de déglutition conséquentes de la dysphagie :

- Les Antidépresseurs tricycliques comme l'Amitriptyline 10 à 100 mg p.o. (par voie orale au coucher) ont des propriétés anti-cholinergiques qui peuvent réduire les sécrétions salivaires.
- En outre les antidépresseurs tricycliques peuvent aider en cas de survenu de dépression réactive.

8. Production de mucus épais:

Certains patients produisent un mucus épais, notamment à l'usage des produits mentionnés ci-dessus pour traiter l'hyper-salivation.

- Les Bêtabloquants comme le propranolol et le métoprolol peuvent aider à résoudre ces troubles.
- L'Acétylcystéine 400 à 600 mg p.o. en une à trois doses ou comme nébulisation (3 à 5 ml de solution à 20% toutes les 3 à 5 h).

9. Spasticité et crampes musculaires:

La spasticité est un élément du syndrome pyramidal, elle se traduit par un accroissement de la tonicité musculaire qui se manifeste par des contractions incontrôlées (spasmes), plusieurs démarches peuvent être mises en place :

- Baclofène - Lioréal® 5 mg p.o. au départ et peut être augmenté à 80 mg selon l'intensité des spasmes et la tolérance par le patient. L'implantation de pompes à Baclofène dans le liquide céphalorachidien peut être envisagée en cas d'intolérance orale comme c'est le cas pour les patients de la sclérose en plaques.
- Tizanidine 2 mg au départ et peut être augmenté à 12 mg selon la tolérance et les besoins. L'association au Baclofène est inutile [\[113\]](#).
- Diazépam 2 mg et peut être augmenté à 10 mg selon la tolérance et les besoins.
- Toxine botulique: en complément ou en remplacement du traitement médicamenteux dans les spasticités focalisées ou avec un objectif focal.
- La Quinine, le Dantrolène (Dantrium®) et autres anti-spastiques ou myorelaxants peuvent être utilisés.

10. Constipation:

La constipation peut résulter de la faiblesse des muscles abdominaux et pelviens, l'activité physique diminuée, la thérapie anti cholinergique et antispasmodique et les opioïdes.

La prise en charge est basée sur l'addition des fibres et de fluides à la ration alimentaire et l'usage des laxatifs sous différentes formes (voie orale ou lavements et suppositoires).

11. Défaillance ventilatoire:

La majorité des patients meurent suite à une défaillance ventilatoire d'où l'intérêt de l'examen de la fonction ventilatoire à chaque visite. Les patients avec une capacité vitale forcée inférieure à 50% ou ayant les symptômes d'une défaillance respiratoire peuvent bénéficier d'un support ventilatoire non-invasif voir l'intubation endo-trachéale.

- Les pressions inspiratoire et expiratoire sont corrélées aux besoins et à la tolérance des patients.
- Seul un petit nombre de patients désire avoir recours à la trachéotomie et la ventilation mécanique car ce sont des techniques coûteuses et qui gênent les déplacements des malades.
- Les dyspnées intermittentes, imprévisibles et l'angoisse qui en résulte peuvent être prises en charge par le Lorazépam 0.5 à 2 mg par voie sous-linguale, les opiacés (morphine 5mg) ou le Midazolam 5 à 10 mg (par voie i.v. lente) pour les dyspnées sévères.
- Les dyspnées constantes peuvent être prises en charge par la morphine 2.5 mg ou perfusion continue de Morphine plus Diazépam, ou Midazolam pour l'anxiété associée.
- La chlorpromazine 25 mg toutes les 4 à 12 h par voie rectale ou 12.5 mg toutes les 4 à 12 h pour les agitations terminales.

12. Douleur:

La douleur survient chez au moins 50% des patients à cause des crampes musculaires, la spasticité, les contractures liées à la faiblesse et la pression cutanée liée à la réduction des mouvements.

- Faire attention au positionnement et au repositionnement du patient,
- La thérapie physique pour aider à prévenir les contractures,
- Les médicaments anti-spastiques, les antidépresseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et les opiacés peuvent être utilisés pour traiter la douleur.

13. Conséquences psychologiques :

- La dépression n'est pas un événement exceptionnel pour les patients et leur entourage. Le support social a un rôle déterminant dans le soutien des patients.
- Prévoir une thérapie antidépressive chez les patients.

B. ESSAIS CLINIQUES ET PERSPECTIVES D'AVENIR :

L'action de plusieurs produits sur la neurodégénérescence a été étudiée dans des contextes cliniques ou expérimentaux similaires à la sclérose latérale amyotrophique dans le but de trouver des substances à effet bénéfique sur la dégénérescence des motoneurones.

Plusieurs voies thérapeutiques de la protection des neurones contre les effets délétères de l'excitotoxicité ont été mises au point, et sont actuellement en cours d'investigation.

1. Analogues structuraux du Riluzole:

Le Riluzole est la seule molécule approuvée comme traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Des essais cliniques et pharmacologiques sont en cours à la recherche de produits apparentés au riluzole, plus efficaces sur la neurodégénérescence, moins toxiques et mieux tolérés par le patient ([Figures 25, 26, 27](#) et [tableau 3](#)).

1.1.Synthèse :

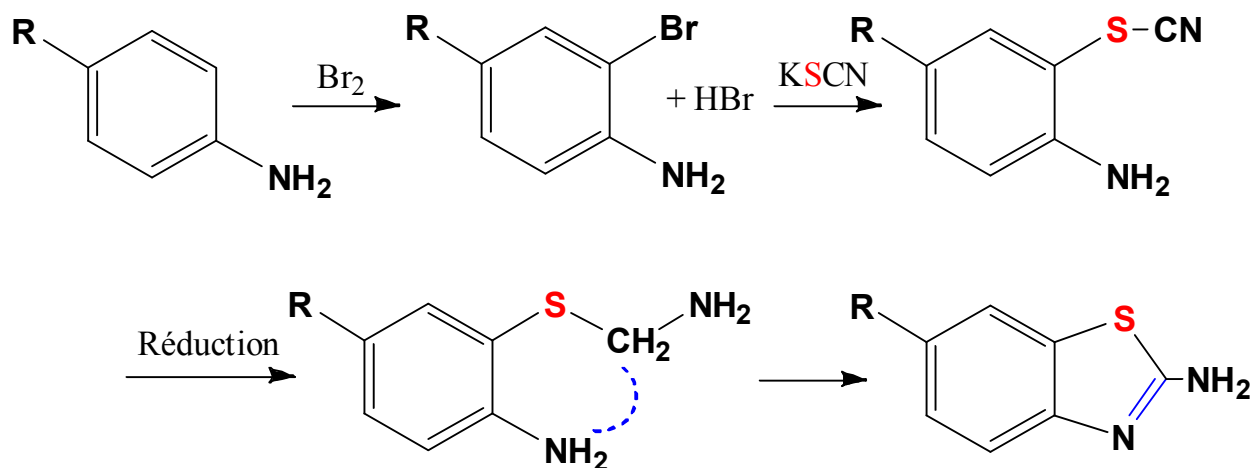
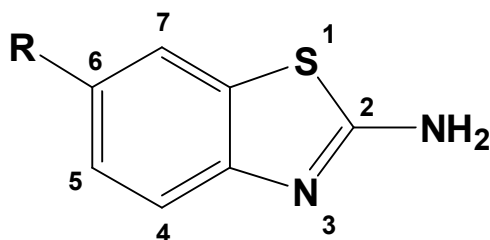


Figure 25 | Procédé de synthèse du Riluzole et ses analogues structuraux :

Le Riluzole (R=CF₃O-) est produit à partir de la p-trifluorométhoxy-aniline selon quatre étapes principales. Le radical R définit les caractéristiques de la molécule (*ED* 50, activité, lipophilie, affinité aux récepteurs Glu, etc.) et constitue la principale différence entre les analogues du Riluzole en cours d'essai [106].

1.2.Relation structure-activité : (Tableau 3)

Tableau 3 | Relation structure – activité du Riluzole et ses analogues structuraux (Benzothiazoles)

R	ClogP	ED 50* (mg/kg) (protection contre l'acide glutamique)
OCF3 (RILUZOLE)	3,41	3,2
H	2	>10
Cl	2,72	>10
SO ₂ CH ₃		>10
iPr	3,43	>10
nBu et tBu	4,09	4
nPen	4,62	7,5
CH ₂ CF ₃		8
C ₂ F ₅	3,26	2,5
CF ₃	2,96	2,5
OCHF ₂	2,74	7,5
OCF ₃ en 4,5 ou 7		>10

La lipophilie (CLogP) et la ED50 sont largement influencées par le radical R. Les produits ayant un CLogP élevé traversent mieux la barrière hémato-encéphalique donc arrivent en concentration élevées au site d'action. La ED50 renseigne sur l'efficacité d'un produit par rapport à sa masse, les produits avec une faible ED50 sont mieux tolérés car ils sont utilisés en faibles quantités pour avoir l'effet thérapeutique avec le minimum d'effets indésirables. Le traitement idéal est donc celui qui a le meilleur rapport "CLogP/ED50".

* : ED 50 dans le test des convulsions induites par un électrochoc supramaximal

- Les facteurs électroniques pour la substitution en 6 ne semblent pas importants.
- L'action est recherchée au niveau du système nerveux central donc la lipophilie est très importante pour traverser la barrière hémato-encéphalique et arriver au site d'action.
- Les composés les plus actifs ont pour substituant en position 6 une chaîne poly fluorée (polyfluoroalkyle ou polyfluoroalkyloxy).
- La taille de l'alkyl est importante, (taille optimale $R = nBu$), une augmentation ou une baisse de la longueur de la chaîne entraîne une baisse de l'activité.
- Un ClogP [\[b\]](#) proche de 4 semble le plus favorable pour la série alkyle et 2,96 pour les fluorés.
- Les isomères du Riluzole ont une activité plus faible ([Tableau 3](#)).
- La position en 6 est un point d'ancrage essentiel pour les interactions lipophiles au site de liaison, cependant d'autres mécanismes semblent intervenir.

1.3.Optimisation :

- La substitution en 3 ([Figure 26](#)) : la meilleure ED 50 s'observe avec la substitution $R' = (CH_2)_2-S-CH_3$.
- La substitution en 2 ([Figure 27](#)) : elle n'a pas d'intérêt notable dans l'amélioration de la ED 50, celle-ci augmente avec la longueur de la chaîne et elle est optimale pour le NH.

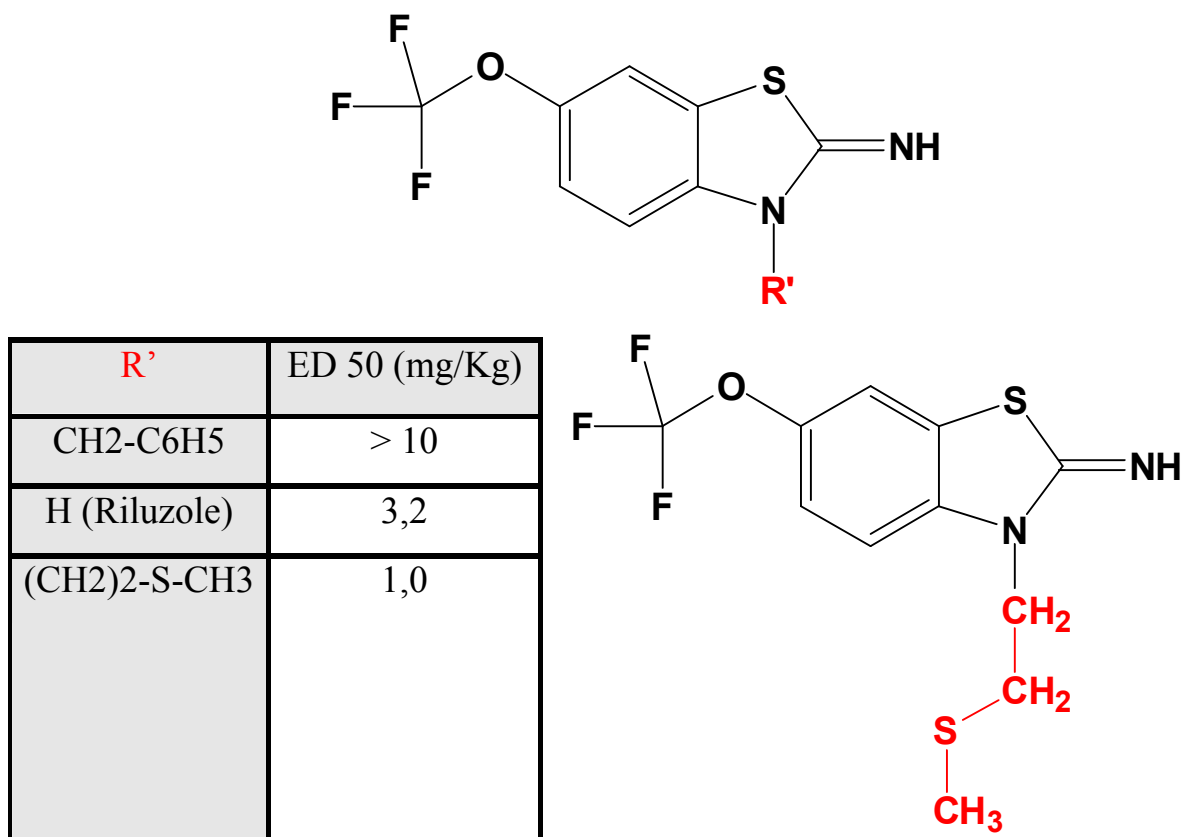


Figure 26 | Optimisation – substitution en position 3

La meilleure ED 50 est obtenue avec la substitution R' = (CH₂)₂-S-CH₃.

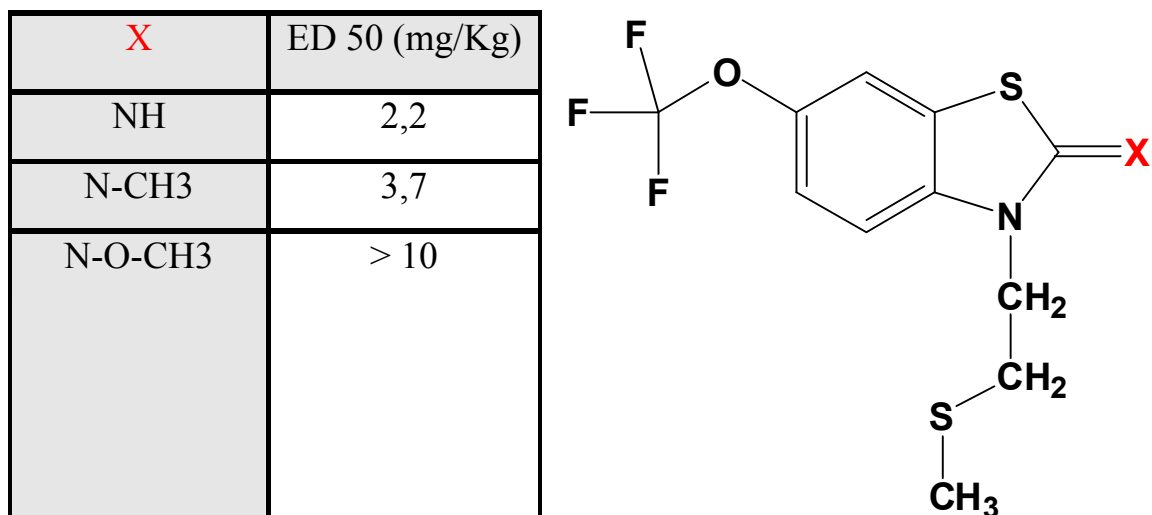


Figure 27 | Optimisation – substitution en position 2

La substitution en position 2 n'a pas d'effet notable sur la ED₅₀.

2. Dextrométhorphane : [\[114\]](#)

Structure :

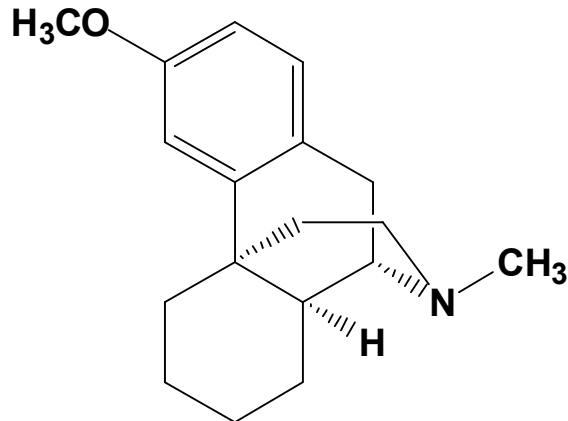


Figure 28 | Structure chimique du dextromethorphan.

L'intérêt qu'a le Dextrométhorphane dans la sclérose latérale amyotrophique vient du fait qu'il possède une activité anti-Glutamatergique, il aurait donc un effet bénéfique contre la progression de la neurodégénérescence consécutive à l'excitotoxicité liée au glutamate.

Le dextrométhorphane inhibe le glutamate au niveau des sites des récepteurs N-méthyl-D-aspartate en agissant comme antagoniste non-compétitif faible des récepteurs N-méthyl-D-aspartate par liaison au site phencyclidine via les canaux ioniques associés aux récepteurs ou directement par blocage du flux calcique médié par le glutamate à travers les canaux. En outre, le dextrométhorphane agit comme agoniste des récepteurs α -1 à haute affinité, les ligands α peuvent moduler indirectement l'activation neuronale induite par l'intermédiaire des récepteurs N-méthyl-D-aspartate. Le dextrométhorphane peut aussi réduire la libération du potassium induite par le glutamate.

L'introduction du dextromethorphan comme traitement potentiel de la sclérose latérale amyotrophique est donc bien justifiée, vu son effet anti-glutamatergique à plusieurs niveaux. Plusieurs essais cliniques ont étudié l'effet du dextrométhorphane sur des patients SLA [\[115\]](#). Les résultats de ces essais étaient

décevants, le dextrométhorphan n'a montré aucune amélioration sur les dysfonctions liées à la sclérose latérale amyotrophique [\[112, 115, 116\]](#).

La cause de cet échec est simple, car le dextrométhorphan subit un effet de premier passage hépatique rapide et très intense où les cytochromes et le cytochrome P450-2D6 sont particulièrement impliqués. Le dextrométhorphan n'atteint donc pas les concentrations plasmatiques nécessaires à son action. D'autres essais cliniques ont alors associé le dextrométhorphan à des inhibiteurs de métabolisme hépatique pour mieux contrôler sa pharmacocinétique ([Figure 29](#)).

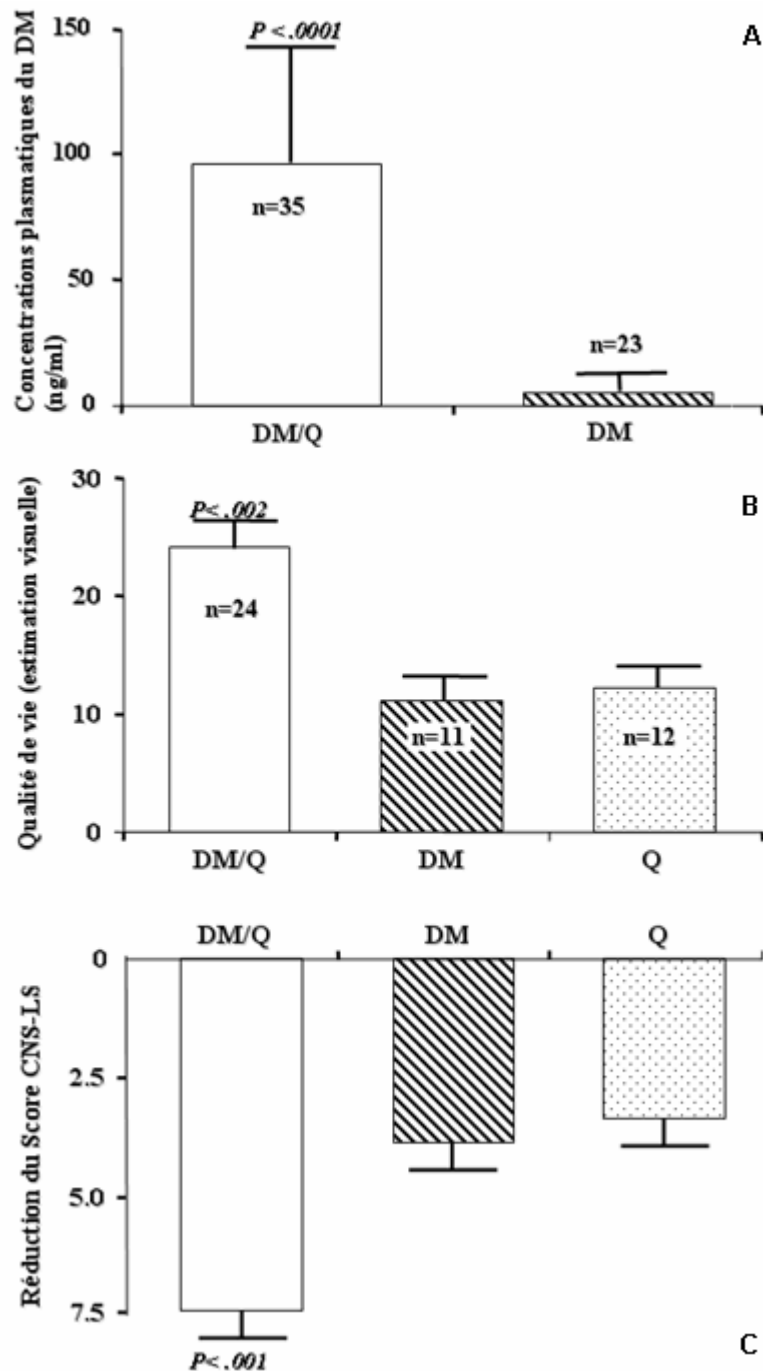


Figure 29 | Résultats des essais cliniques sur le dextrométhorphan et la quinidine dans la SLA : **A.** les concentrations plasmatiques du dextrométhorphan, DM en présence (DM/Q) et en absence (DM) de la quinidine, Q; la quinidine augmente les concentrations plasmatiques du dextrométhorphan par inhibition de l'effet du premier passage hépatique. **B.** la qualité de vie des patients SLA est améliorée avec l'association DM/Q par rapport à la quinidine ou le dextrométhorphan seules. **C.** l'évaluation de l'efficacité des trois produits selon les critères du CNS-LS et l'intérêt des patients vis-à-vis du traitement, l'effet du DM/Q dépasse largement celui du dextrométhorphan ou la quinidine isolés et est plus bénéfique pour la survie des patients [114].

3. Quinidine : [\[114\]](#)

Structure :

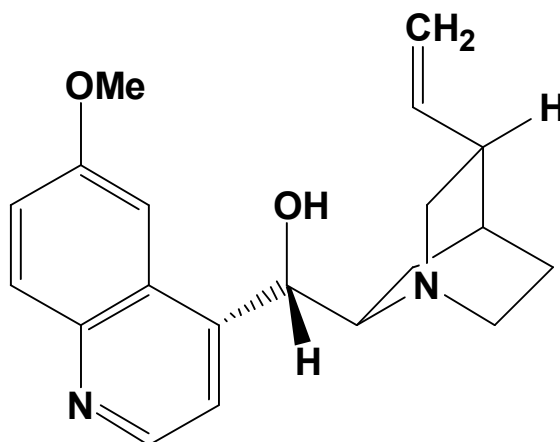


Figure 30 | Structure chimique de la quinidine.

La co-administration de la quinidine, un inhibiteur sélectif du cytochrome CYP2D6, permet de contourner le métabolisme du dextrométhorphan. Les concentrations plasmatiques du dextrométhorphan augmentent de façon linéaire avec les doses de dextrométhorphan co-administrées à la quinidine, mais sont pratiquement indétectables chez les patients recevant le dextrométhorphan seul même à fortes doses. La co-administration de la quinidine et le dextrométhorphan (appelée aussi AVP-923) chez les métaboliseurs rapides reproduit la cinétique du dextrométhorphan chez les métaboliseurs lents. En outre l'AVP-923 permet de corriger partiellement les effets pseudobulbaires liés à la sclérose latérale amyotrophique ([Figure 29](#)).

4. Interféron bêta-1a : [\[117\]](#)

Les résultats étaient décevants dans une étude sur 61 sujets atteints de formes légères à modérées de sclérose latérale amyotrophique, traités 6 mois à forte dose d'Interféron bêta-1a [\[117\]](#). D'autres études à large échelle sont indispensables pour déterminer le rôle de l'Interféron bêta 1a dans la maladie.

5. Mélatonine : [118]

Structure :

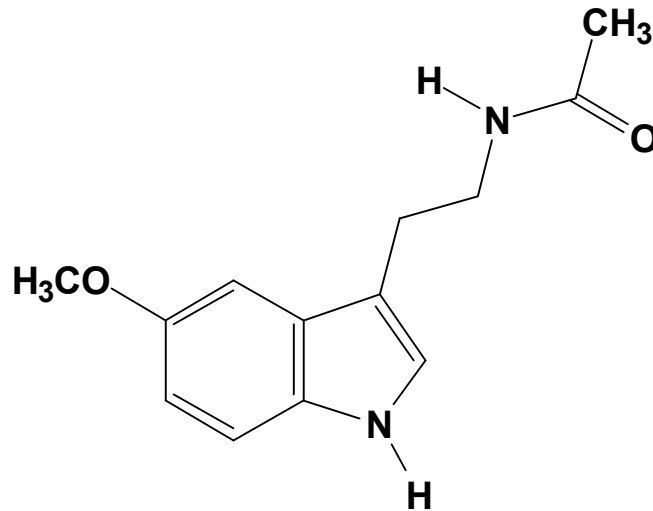


Figure 31 | Structure chimique de la mélatonine.

La mélatonine, un dérivé du Tryptophane, est une molécule amphiphile ayant un spectre d'effets antioxydant unique non couvert par les antioxydants classiques, elle présente un intérêt dans la lutte contre les affections liées au stress oxydatif impliquées dans la sclérose latérale amyotrophique.

Une étude [118] a fait le point sur les effets de la mélatonine dans diverses conditions pathologiques en rapport avec la SLA:

- Les cultures cellulaires de motoneurones,
- Les souris transgéniques modèles de SLA-SOD1,
- Chez 31 patients avec la forme sporadique.

Les résultats de cette étude ont fixés les effets principaux de la mélatonine:

- Elle atténue la mort cellulaire des motoneurones de culture induite par le glutamate.
- A doses élevées par voie orale, elle retarde la progression de la maladie et prolonge la survie chez les souris transgéniques SLA-SOD1. (Figure 32)

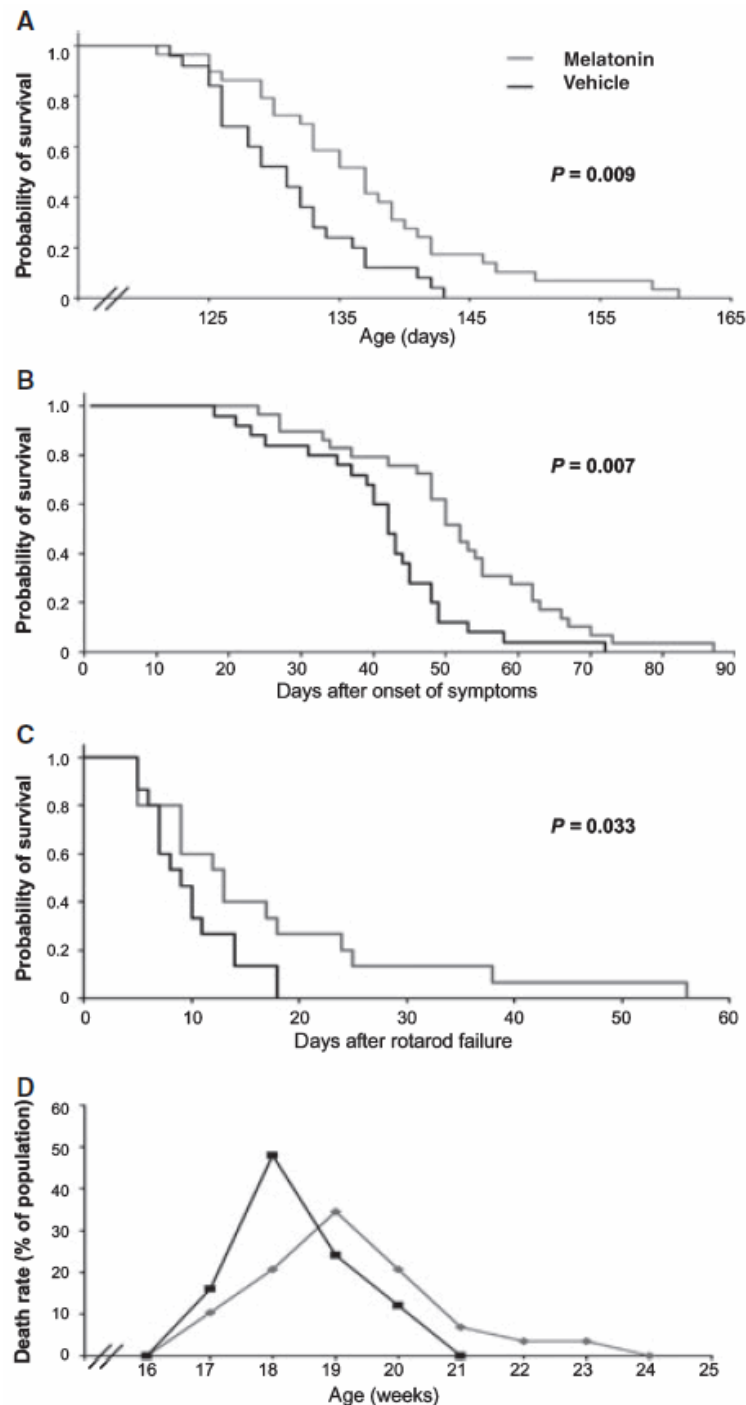


Figure 32 | La mélatonine réduit la progression de la maladie et prolonge la survie des souris transgéniques SOD1G93A: Les courbes de Kaplan-Meier illustrent les effets significatifs du traitement à la mélatonine (0.5-mg/ml l'eau potable) en rapport avec la survie globale (n $\frac{1}{4}$ 25-29 par groupe) (A), et la progression de la maladie à partir de l'apparition des tremblements (n $\frac{1}{4}$ 25-29 par groupe) (B) ou de l'échec du test de rotarod (n $\frac{1}{4}$ 15 par groupe) (C) à la mort chez les souris transgéniques SOD1G93A. (D) Pourcentage de la population de souris ayant atteint les critères du point final/mort à l'âge indiqué. Le pic a été atteint plus tard chez les souris traitées à la mélatonine, et la courbe est élargie à la droite par rapport à la courbe de la population contrôlée [118].

- Les essais cliniques de la mélatonine à fortes doses (300 mg/j /2 ans) par voie rectale ont montré qu'elle est bien tolérée et qu'elle permet de normaliser les marqueurs sanguins du stress oxydatif.
- L'effet neuroprotecteur de la mélatonine requière une intervention rapide et des fortes doses.

Mécanisme d'action:

La mélatonine agit comme :

- Chélateur de carbonate d'hydroxyle, alcoxyle, peroxyde, les radicaux aryles cationiques et autres espèces d'oxygène réactives.
- Inducteur de la Glutathion peroxydase et inhibiteur des Oxyde nitrique synthéases.
- Interfère avec le métabolisme de l'Oxyde nitrique ainsi s'oppose aux lésions cellulaires causées par les radicaux de peroxyde nitrite et l'excitotoxicité Calcium dépendante, il en résulte un potentiel neuroprotecteur optimal.

Statut:

Les résultats encourageants des essais précliniques orientent vers des essais supplémentaires chez l'homme.

6. Minocycline : [\[119-121\]](#)

Structure :

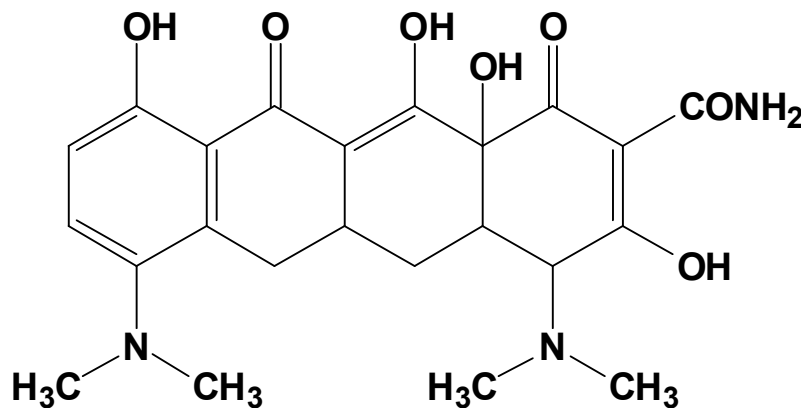


Figure 33 | Structure chimique de la minocycline.

La minocycline a un effet neuroprotecteur et des propriétés anti-apoptotiques par inhibition des caspases-1, caspases-3 et par libération de facteurs anti-apoptotiques de la mitochondrie et les caspases indépendantes de la voie de mort neuronale. La minocycline peut aussi inhiber l'activité de l'oxyde nitrique synthétase inductible et la microglie réactive.

La minocycline est la plus lipophile des tétracyclines, 26% des concentrations plasmatiques atteint le fluide cérébrospinal. Les concentrations de minocycline dans le fluide cérébrospinal ne dépassent pas 0,5 mg/l malgré qu'elle soit la tétracycline qui franchit le mieux la barrière hémato-encéphalique. Des études supplémentaires sont indispensables pour mieux comprendre l'effet de la minocycline sur la neurodégénérescence [119, 120, 121].

7.Ceftriaxone :

Structure :

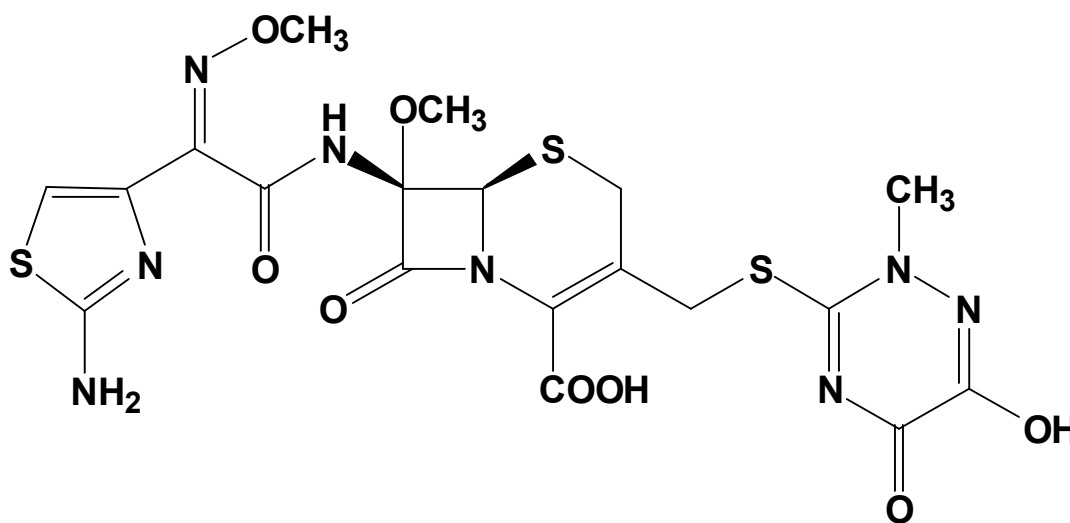


Figure 34 | Structure chimique de la ceftriaxone.

L'intérêt qu'a cette céphalosporine de troisième génération, provient de l'observation d'une amélioration notable dans le cas d'un patient SLA, chez lequel coexistaient une babésiose et une borréliose [122]. La ceftriaxone / *i.v.* a été introduite chez ce patient en traitement empirique pour la borréliose suite à l'inefficacité du traitement anti-babésien classique et la doxycycline.

L'azitromycine a été rajoutée pour évaluer l'efficacité de la ceftriaxone comme substituant. Les résultats de cette étude paraissent encourageants :

- Après 10 semaines de traitement, il y'avait une amélioration de l'endurance, de la mobilité, de la vitalité, de l'initiative et l'engagement social. La force musculaire objective était significativement améliorée et l'atrophie musculaire a visiblement diminuée.
- Après 12 semaines de traitement Ceftriaxone/Atovaquone, l'assistance n'était plus indispensable à la mobilité, les flexions sur jambes devinrent possibles pour la première fois depuis la présentation. Les crampes musculaires, les myoclonies et les fasciculations étaient diminuées mais les reflexes demeurait hyperactifs et francs. Toutes les arthropathies étaient résolues tôt malgré l'arrêt du Méthotrexate */i.v.*
- Les signes et les symptômes du motoneurone continuaient à s'améliorer et au bout d'un an de thérapie antibiotique, le patient ne présentait plus de signes des maladies du motoneurone et la résolution de ces signes a été maintenue 3 ans plus tard [\[122\]](#).

Le mécanisme par lequel a lieu la rémission des signes des maladies du motoneurone sous l'effet de la ceftriaxone n'est pas entièrement élucidé, il serait probablement lié aux propriétés anti-excitatrice anti-oxydante des céphalosporines sur les cellules nerveuses. Ces propriétés ont été identifiées lors du Consortium de sélection des médicaments de la neurodégénérescence, qui a analysé l'efficacité de 1040 médicaments approuvés par l'Administration des denrées alimentaires et des médicaments *in vitro* chez des modèles de maladies neuro-dégénératives. Les céphalosporines accroissent l'activité des transporteurs des acides aminés excitateurs et protègent les motoneurons de la toxicité du glutamate. Le choix des céphalosporines pour les essais cliniques chez l'homme est justifié par la bonne diffusion dans le système nerveux central à travers la barrière hémato-encéphalique. Les souris transgéniques SOD1-G93A traitées par la ceftriaxone au début des symptômes ont vécu 8% plus longtemps que les contrôles. La

ceftriaxone est généralement bien tolérée même en administration i.v. chronique [19, 122].

Des études supplémentaires sur l'effet de la ceftriaxone et les céphalosporines de troisième génération sur la dégénérescence neuronale constituent une perspective prometteuse dans la thérapie anti-SLA.

8.Lithium : [123-127]

8.1.Contexte :

Le Lithium est connu pour ces effets bénéfiques sur les troubles de l'humeur notamment la dépression et la psychose maniaco-dépressive. Ces troubles sont particulièrement fréquents chez les patients SLA, ce qui justifie l'introduction du Lithium comme traitement de soutien (stabilisateur de l'humeur) pris parallèlement au riluzole [123, 124].

Dans certains de ces cas, il a été remarqué une amélioration des symptômes de la sclérose latérale amyotrophique en parallèle avec la correction des troubles de l'humeur, ces constatations ont alors révélé le rôle potentiel du Lithium dans la maladie [124].

8.2.Essais précliniques : (Figure 35)

Une étude prospective [124] a analysé l'effet des sels de Lithium sur les différents paramètres et fonctions affectés dans la SLA : l'évolution de la maladie, la survie, la force musculaire, la fatigue, l'humeur, les symptômes neurologiques, le taux de pertes neuronales, des mitochondries et l'autophagie.

Les résultats de cette étude étaient encourageants, le Lithium a montré un effet bénéfique sur la plupart des affections causées par la maladie, de même il été en faveur de la survie: les patients recevant le Lithium+Riluzole étaient encore en vie à la fin de l'étude (15 mois), par contre ceux du Riluzole seul avaient 30% de décès.

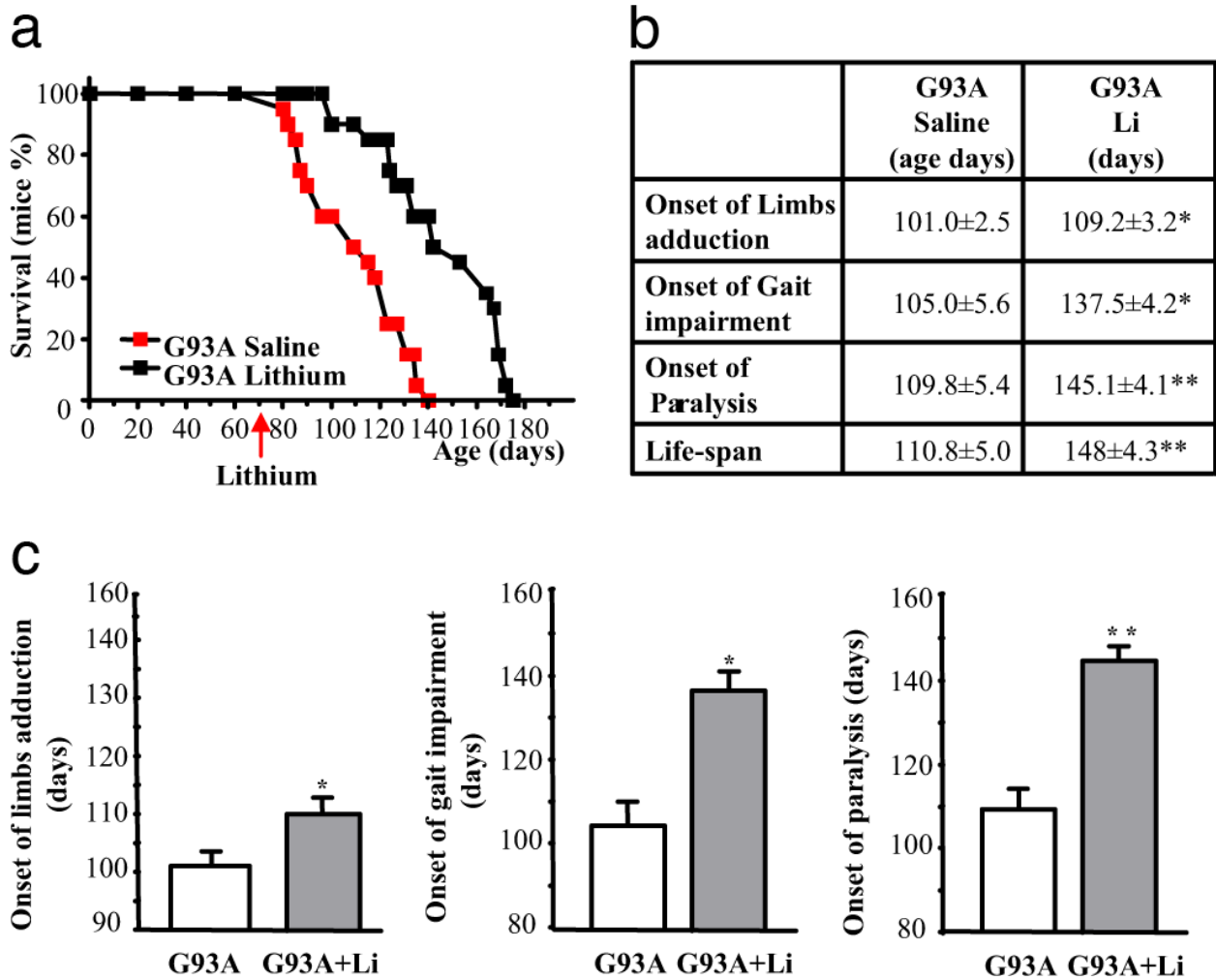


Figure 35 | Effets de la thérapie au Lithium sur la durée de vie et les symptômes neurologiques des souris G93A :

(a) Courbe d'évolution des souris G93A traitées au Lithium et à la solution saline, SS. Le Carbonate de Lithium (1 mEq/kg, i.p, /j) accroît significativement le temps de survie des souris G93A par rapport au souris SS. (b) Effets du lithium sur des symptômes spécifiques, tels que l'adduction des membres postérieurs, troubles de la marche, et l'apparition de paralysies graves. (c) Effets symptomatiques et prolongation de la durée de vie induite par le lithium. Les valeurs représentent la moyenne ± SEM de 10 souris par groupe de deux expériences différentes (total N par groupe= 20). La comparaison a été faite en utilisant l'analyse de la variance, ANOVA avec l'analyse post hoc de Sheffe. *, $P \leq 0,05$ par rapport aux souris G93A SS. **, $P \leq 0,001$ par rapport aux souris G93A recevant la solution saline [124].

Les mécanismes selon lesquels le Lithium intervient dans la sclérose latérale amyotrophique sont encore méconnus.

Ces travaux ont confirmé l'hypothèse citée ci-dessus, ils ont partiellement élucidé l'implication du Lithium dans la SLA et concluent sur le rôle prometteur du Lithium dans le traitement de la maladie.

8.3.Essais cliniques :

L'effet du lithium sur la SLA a été étudié chez 44 patients avec différentes formes de SLA, les résultats montrent un effet bénéfique sur la survie des patients mais concluent que d'autres études plus larges sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Des essais cliniques plus larges sont prévus pour le premier semestre 2009 [[123](#), [125](#), [126](#)].

9.Tamoxifène :

L'intérêt pour le tamoxifène a commencé lorsque des cliniciens de l'Université de Wisconsin-Madison ont noté qu'une patiente atteinte de sclérose latérale amyotrophique recevant le tamoxifène pour le cancer du sein avait une forme exceptionnellement légère de SLA.

Cette observation clinique a conduit à des travaux de laboratoire utilisant un modèle de souris ayant une dégénérescence des motoneurones.

Des souris infectées par un virus montrent des signes initiaux de dégénérescence motoneuronale 28 jours après l'infection. La maladie progresse vers le décès en 36 jours.

Le traitement des souris avec le tamoxifène a retardé l'apparition des symptômes jusqu'à 36 jours, et les souris sont décédées en 48 jours après l'infection virale.

10. Thalidomide et Lénalidomide :

Ces produits ont été utilisés pour lutter contre la composante immuno-inflammatoire de la sclérose latérale amyotrophique, laquelle met en jeu plusieurs médiateurs de l'inflammation notamment le Facteur de nécrose tumorale et le ligand Fas, FasL. Ces médiateurs sont particulièrement élevés chez les souris transgéniques SOD-1.

10.1. Structures :

Le CC-4047 est un analogue de la thalidomide et du lénalidomide et conçu pour reproduire les effets combinés de ces deux molécules ([Figure 36](#)), [\[128\]](#).

10.2. Essais précliniques :

Ils ont montré que ces molécules améliorent considérablement la survie chez les souris transgéniques SOD-1, avec un effet optimal pour le Lénalidomide.

Ces molécules ont aussi un effet bénéfique sur les performances motrices et atténuent les pertes musculaires qui leurs sont associées ([Figure 37](#)), [\[129\]](#).

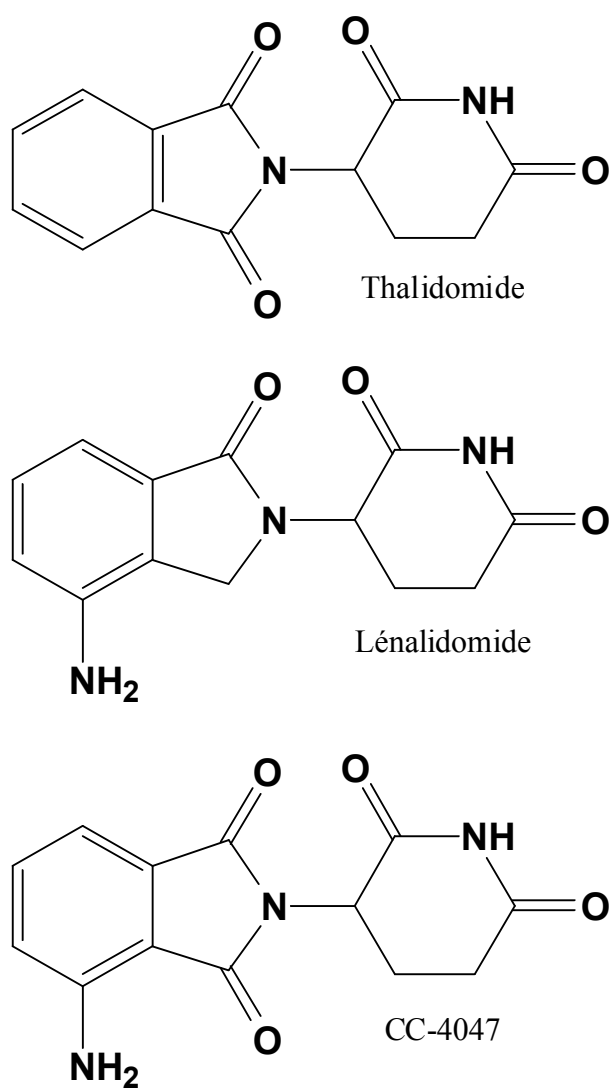


Figure 36 | Structures chimiques de la thalidomide, du lénalidomide et du CC-4047 [128].

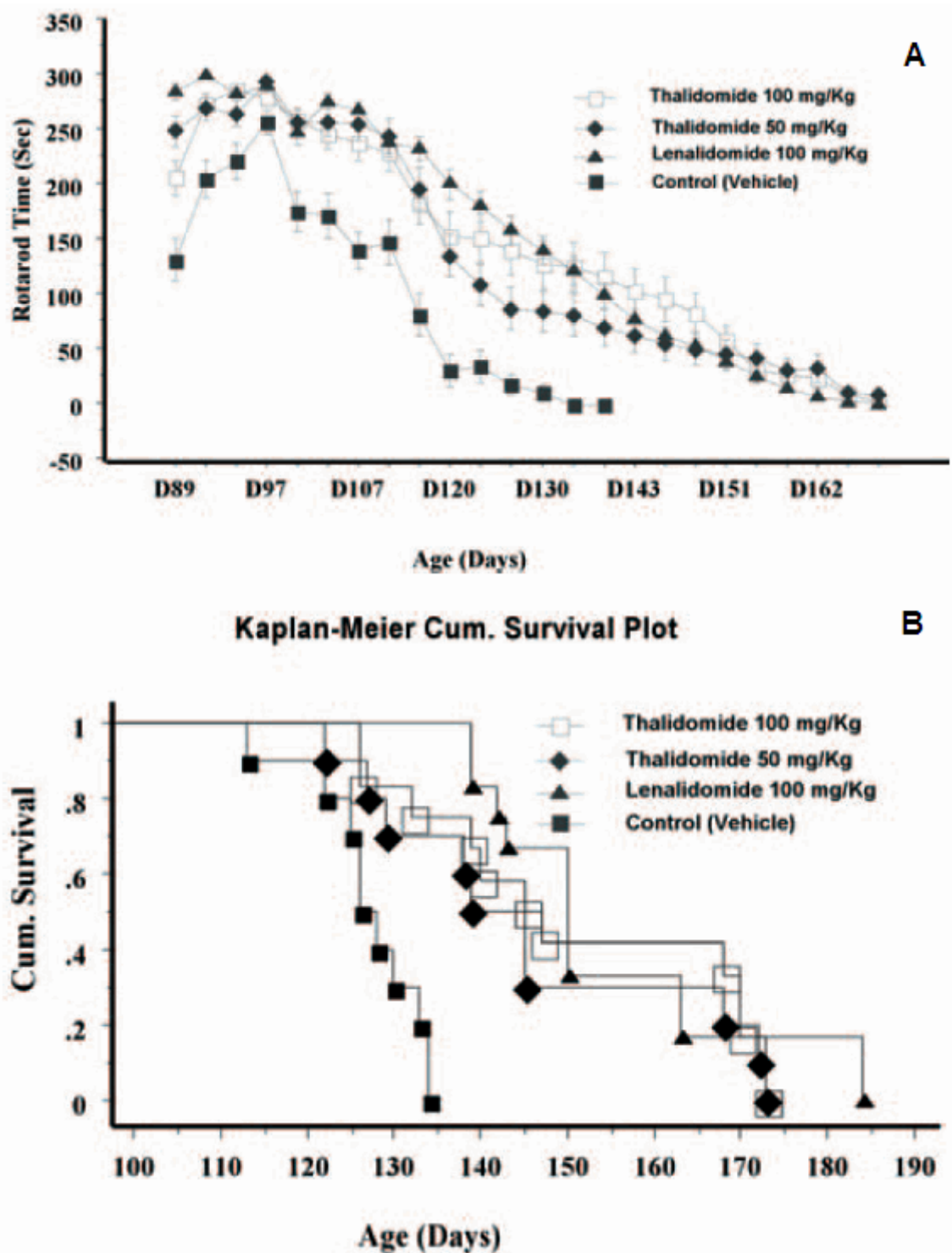


Figure 37 | Effets de la thalidomide et du lénalidomide sur les souris transgéniques SOD-1 **A:** le traitement à la thalidomide et au lénalidomide permet une amélioration significative des performances motrices par rapport au contrôle. **B:** la probabilité cumulative (Cum.) de survie des souris transgéniques SOD-1 : il y a une amélioration significative de la survie chez les souris traitées à la Thalidomide et au Lénalidomide [129].

10.3. Mécanisme d'action :

La thalidomide et le lénalidomide sont des inhibiteurs des médiateurs de l'inflammation et en particulier le facteur de nécrose tumorale et les cytokines, le Lénalidomide a un activité inhibitrice plus marquée ce qui explique son effet supérieur à celui de la thalidomide.

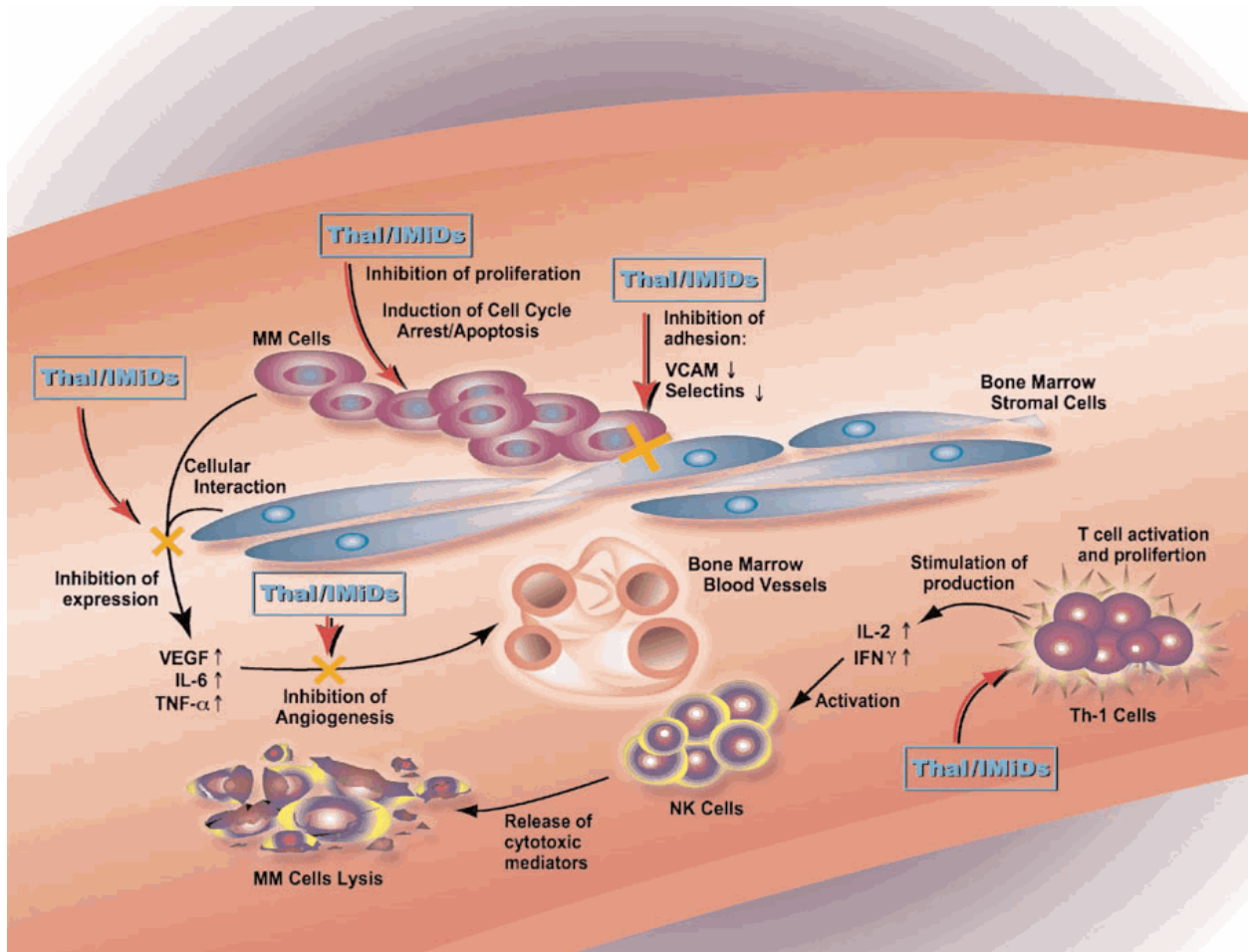


Figure 38 | Sites d'action de la thalidomide et ses analogues immunomodulateurs dans la moelle osseuse des patients ayant un myélome multiple [128].

10.4. Statut :

Bien que la thalidomide et le lénalidomide soient reconnus par l'administration des denrées alimentaires et des médicaments comme traitement de l'érythème nodosum, pathologie à médiation immuno-inflammatoire, ils sont loin d'être une alternative au traitement actuel de la sclérose latérale amyotrophique, en raison du manque de données sur l'utilisation dans la SLA chez l'homme [129].

11. Talampanel [130-134]

11.1. Contexte:

Découvert à l'occasion de l'étude des propriétés anticonvulsivantes et antiépileptique des 2,3-benzodiazépines antagonistes des récepteurs glutamatergiques ionotropiques alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate.

Le GYKI 52466 est le chef de file de ce groupe et le premier à avoir montré l'effet cérébro-protecteur et anticonvulsivant des Benzodiazépines (Figure 39).

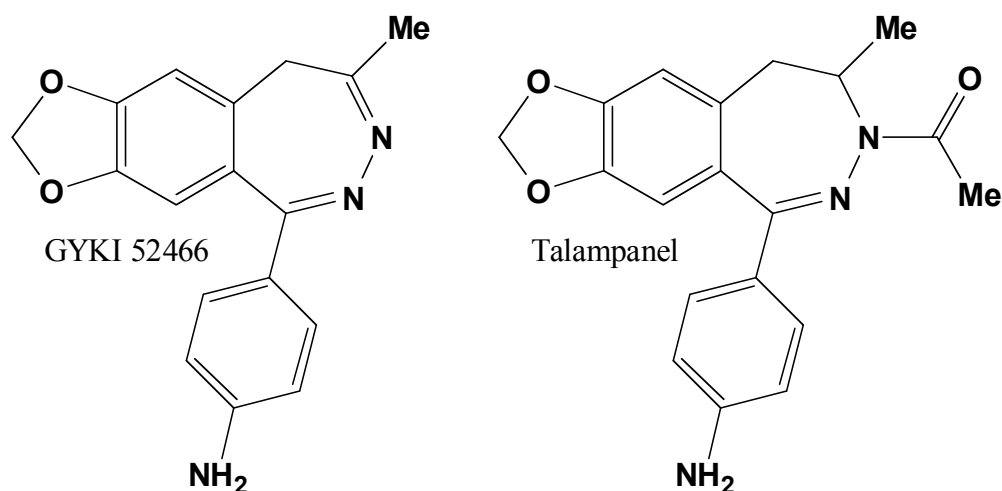


Figure 39 | Structures du GYKI 52466 et du Talampanel. Le GYKI 52466, chef de file des antagonistes non compétitifs des récepteurs alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate et le premier à avoir montré une activité cérébro-protectrice et anticonvulsivante sans effets hypno-sédatifs. Le GYKI 52466, pris comme modèle, plusieurs modifications ont été réalisées sur le squelette Benzodiazépines pour avoir des dérivés moins toxique, plus actifs et actifs plus longtemps, c'est le cas du Talampanel [130].

11.2. Effets et propriétés pharmacologiques:

- Anticonvulsivant et antiépileptique,
- Modulateur allostérique, antagoniste sélectif et non compétitif des récepteurs alpha-amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazole-propionate,
- Actif par voie orale avec un nouveau mécanisme d'action,
- Il a montré une activité dans divers modèles de neuroprotection, dyskinésie et encéphalomyélite auto-immune,
- Il a un effet neuroprotecteur remarquable dans différents modèles d'accidents vasculaires cérébraux de rongeurs, il prévient et réduit la zone ischémique chez le rat,
- Modulation de la production des facteurs trophiques, favorise la plasticité synaptique et l'activité fonctionnelle après lésion cérébrale ischémique,
- Il a un bon profil innocuité-tolérance aux doses courantes,
- Il a une bonne diffusion centrale [\[130\]](#),
- Bloque la cytotoxicité et le flux massif du Calcium [\[131\]](#),
- Il a montré une activité et un effet prometteur dans les essais cliniques phase II chez des patients SLA.

11.3. Indications du Talampanel:

Réduction des dyskinésies induites par la lévo-dopa et la démence qui sont fréquentes dans le Parkinson.

11.4. Essais précliniques :

Des travaux [\[131\]](#) ont étudié l'effet du Talampanel sur la mort neuronale nécrotique et apoptotique induite par l'ischémie avec la méthode de la double coloration immuno-histochimique.

Selon cette étude, le Talampanel peut réduire significativement les dommages neuronaux d'origine ischémiques. Le Talampanel protège contre les pertes neuronales caspase-dépendante.

Ces essais ont conclu sur le rôle prometteur des inhibiteurs des cystéine-protéases dans la protection contre la mort neuronale et les pertes apoptotiques.

11.5. Mécanisme d'action :

L'effet anti-apoptotique du Talampanel est lié à l'inhibition de l'expression des caspases -3 dans les tissus neuronaux ischémiques [\[131\]](#)

Il a une action favorable contre l'excitotoxicité par effet antagoniste non-compétitif du Glutamate au niveau des récepteurs alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate.

11.6. Statut :

Le Talampanel a la désignation de "Médicament orphelin" et la "*FDA Fast Track*" [\[c\]](#).

11.7. Développement :

On étudie les interactions ligand-récepteur pour avoir des molécules en faveur de l'inhibition sélective et non compétitive des récepteurs alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate.

Les analogues du Talampanel sont en cours d'étude afin de stabiliser la molécule et augmenter son activité neuroprotectrice [\(Figure 40\)](#).

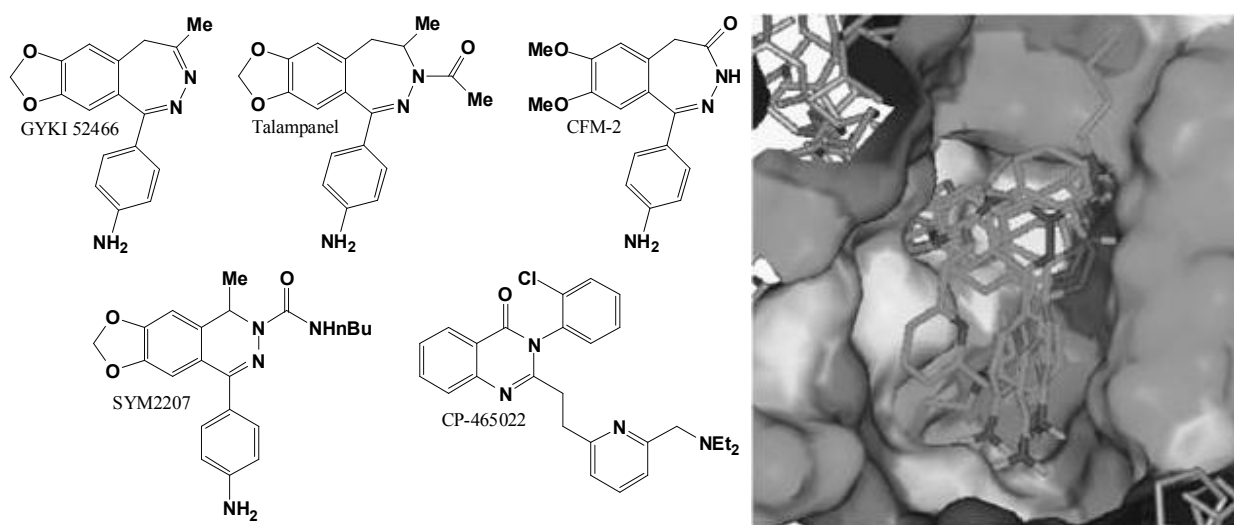


Figure 40 | Représentation du site d'action et des structures chimiques des antagonistes non-compétitifs des récepteurs α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate:

les molécules les plus représentatives de ces interactions ont une disposition de liaison favorite et un mode de liaison en commun. La CFM-2 par exemple met en jeu des liaisons hydrogènes dans des interactions β avec certains acides aminés en concordance avec un modèle pharmacophore. Ces molécules sont caractérisées par un effet anticonvulsivant puissant, et leur interaction avec les récepteurs α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate a été confirmée par des tests biologiques. La différence structurale de ces molécules est corrélée à une différence de l'activité, toxicité et durée d'action [130].

12. Acétate de Glatiramère - Copaxone® : [135]

12.1. Constituants :

C'est une association d'acides aminés (Lysine, Glutamate, Tyrosine et Alanine) et d'acide acétique.

12.2. Structure :

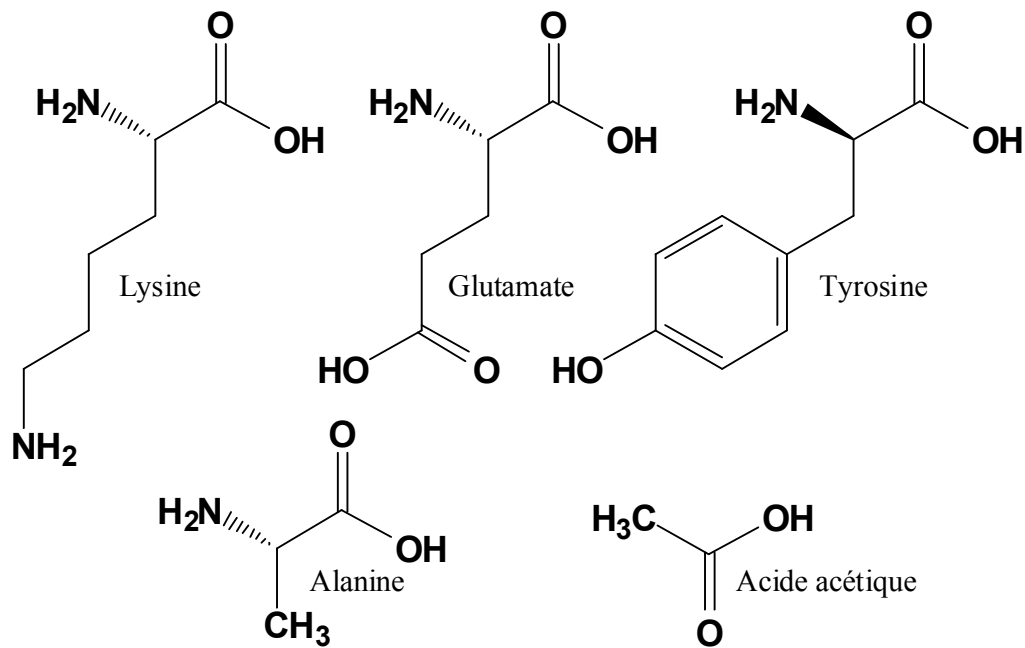


Figure 42 | Structures chimiques des constituants de l'acétate de glatiramère.

12.3. Contexte :

L'inflammation peut être une réaction secondaire aux lésions neuronales, les cellules inflammatoires entourent les neurones dégénérés et entraînent l'accumulation des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres qui contribuent davantage à la neurodégénérescence. La modulation de la réponse inflammatoire peut donc réduire la mort neuronale.

12.4. Propriétés et mécanisme d'action :

L'acétate de glatiramère est un anti inflammatoire réputé pour son action contre la prolifération des cellules inflammatoires Th2, on rapporte qu'il prolonge la survie chez le modèle SLA murin sans que ceci soit entièrement prouvé.

12.5. Essais cliniques :

Des essais cliniques randomisés en phase II, ont étudié les effets de l'acétate de Glatiramère chez 30 patients SLA. L'Acétate de Glatiramère a montré une bonne tolérance et sécurité d'emploi à coté de son rôle dans la limitation de la propagation des lésions neuronales, de même on rapporte qu'il a un effet bénéfique sur la survie. Ces résultats suggèrent la nécessité d'autres essais cliniques sur une population plus large [\[135\]](#).

13. SB-509 : [\[136\]](#)

Constituants et propriétés :

Il contient le plasmide codant pour le facteur de transcription ZEP TF (Zinc Finger DNA-binding Protein Transcription Factor) et il a été mis au point pour réguler l'expression du gène codant pour le Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire-A.

Mécanisme d'action :

Il stimule le gène du Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire-A induisant une neurogènèse et une angiogènèse.

Essais cliniques :

On rapporte que ce nouveau produit améliore la vitesse de conduction nerveuse chez les diabétiques. Les essais cliniques en phase II chez des patients SLA ont été initiés en 2008 [\[136\]](#).

14. Valproate de sodium : [137]

14.1. Structure :

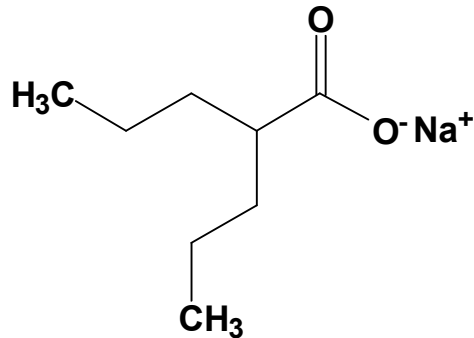


Figure 43 | Structure chimique du Valproate de sodium.

14.2. Mécanisme d'action :

Le stress oxydatif peut être une conséquence de l'acétylation des histones qui met en jeu les histones désacétylases.

Le valproate de sodium est un inhibiteur de l'histone déacétylase, il prévient contre les lésions cellulaires liées au stress oxydatif et inverse le stress induit par l'histone déacétylase.

14.3. Conséquences thérapeutiques :

Bien le valproate ait un effet neuroprotecteur *in vivo* et *in vitro*, il ne permet pas d'arrêter la progression de la maladie chez les souris transgéniques SOD-1 malgré la neuroprotection. En effet, celle-ci n'est pas suffisante pour la thérapie SLA car elle ne prévient pas la dénervation des jonctions motoneuronales qui progresse durant la pathologie.

15. Sélégiline - Déprényl : [\[138\]](#), [\[140\]](#), [\[142\]](#), [\[143\]](#)

15.1. Structure :

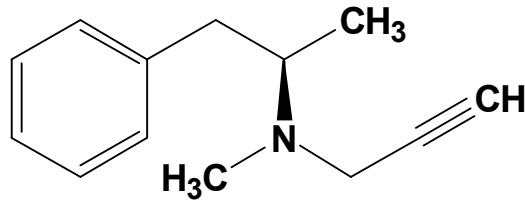


Figure 44 | Structure chimique de la sélégiline.

15.2. Contexte :

La sélégiline est un inhibiteur de monoamines oxydase-B sélectif et irréversible ayant une activité antioxydante, elle apporte un effet significatif dans le traitement de la maladie de Parkinson. On a alors recherché si elle avait un effet similaire sur la sclérose latérale amyotrophique.

15.3. Essais cliniques :

Dans une étude [\[138\]](#), la sélégiline a échoué à apporter un effet bénéfique sur l'évolution clinique de la SLA. Selon les auteurs, cet échec serait dû :

- À une évolution très avancée de la maladie à un point où l'introduction de la sélégiline, malgré ses propriétés, ne serait plus utile ;
- À un manque de la diffusion cérébrale via la barrière hémato-encéphalique causant une faible biodisponibilité au site d'action (motoneurones et système nerveux central) ;
- Au fait que l'action requise pour lutter contre la SLA n'est pas principalement anti-oxydante ou à ce que l'effet antioxydant de la Sélégiline est trop faible pour avoir des changements cliniques évidents [\[138\]](#).

Une autre étude a confirmé ces résultats et l'absence d'une amélioration des signes cliniques chez les patients SLA sous Déprényl par rapport aux contrôles [\[139\]](#).

Cependant, d'autres travaux [140] ont montré qu'il y a bien un effet bénéfique de la Sélégiline sur la fonction cérébrale mitochondriale :

- + Le déprényl protège contre la dépolarisation induite par le Calcium et peut inhiber la transition de la perméabilité mitochondriale induite par le Calcium, en outre la Sélégiline améliore la fonction mitochondriale cérébrale par la réduction de la production des radicaux libres, la prévention des transitions de la perméabilité mitochondriale et le maintien d'un potentiel transmembranaire mitochondriale [140] ;
- + Elle favorise l'activité des cytochrome oxydases ;
- + Elle inhibe l'activité des Oxyde nitrique synthéases ;
- + Elle a un effet antioxydant par activation de la Superoxyde synthase et la catalase ;
- + Elle a un effet anti-apoptotique [138, 141]

D'autres travaux [142, 143] sont en concordance avec les effets neuro-protecteurs du Déprényl.

En conclusion, il est nécessaire de réaliser d'autres essais cliniques et précliniques, notamment sur les formes de début de l'atteinte, avant de trancher sur le rôle potentiel du Déprényl dans la SLA clinique.

16. Arimoclomol : [19, 144]

16.1. Structure :

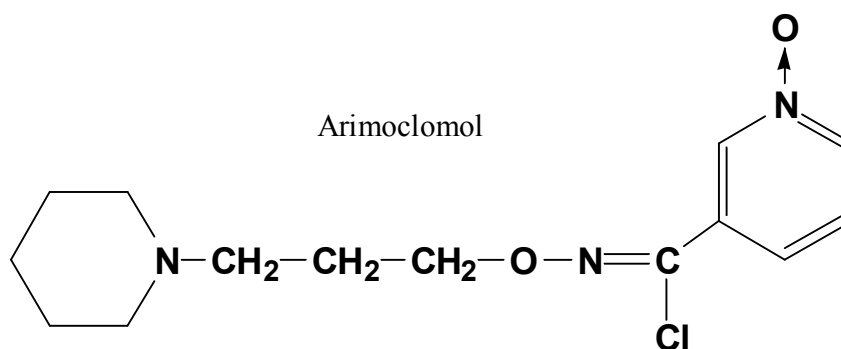


Figure 45 | Structure chimique de l'Arimoclomol.

16.2. Propriétés et mécanisme d'action :

En dehors de son effet anti-diabétique, il a des effets neuroprotecteur et neurorégénératif et prolonge la survie chez les souris SOD-1. Il stimule la production de chaperonnes moléculaires, protéines qui participent au pliage correct des neuro-filaments, ces derniers sont, en partie, altérés dans la SLA et la restauration de ces troubles serait en faveur de l'amélioration des symptômes.

16.3. Essais cliniques : En cours.

16.4. Statut :

Approuvé comme médicament orphelin pour la SLA par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (2005) et l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Produits Médicaux (2006), les essais expérimentaux sont achevés, les essais cliniques sont en cours.

17. PYM50018 - Myogane® : [\[145\]](#)

17.1. Structure :

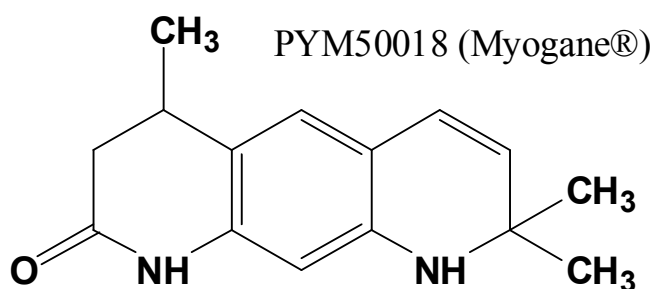


Figure 46 | Structure chimique du PYM50018.

17.2. Activités pharmacologiques :

- Il est neuroprotecteur, il inverse la neurodégénérescence et l'apoptose neuronale;
- Il accroît la force musculaire et la restauration des fonctions nerveuses;
- Il a un profil d'activité supérieur à celui du traitement actuel;
- Il favorise la survie chez les souris du modèle SOD1.

17.3. Essais cliniques et précliniques:

Dans les essais précliniques le Myogane® a démontré son efficacité et sa supériorité par rapport au Riluzole ([Figure 47](#)), la phase Ia des essais cliniques s'était achevée en avril 2004 avec succès ([Tableau 4](#)), d'autres essais sont en cours.

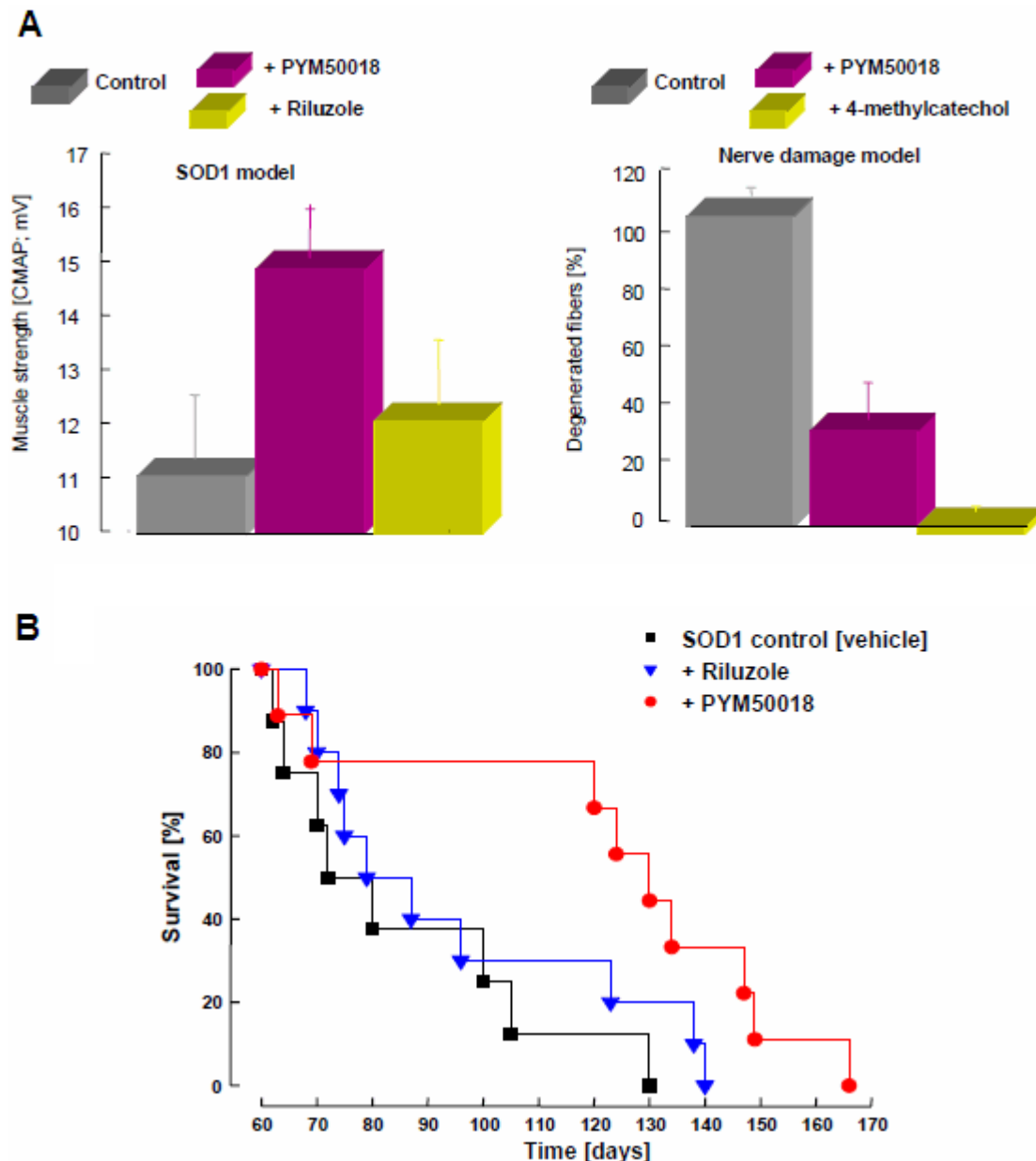


Figure 47 | Résultats des essais précliniques sur le PYM50018 et le Riluzole dans la SLA : **A.** le PYM50018 favorise la force musculaire chez les souris SOD-1 et est le seul qui inverse les dommages nerveux. **B.** le PYM50018 favorise la survie des souris SOD-1 par rapport au riluzole [[145](#), [146](#)].

Tableau 4 | Résultats des essais cliniques et comparatif entre le PYM50018 vs Riluzole : [146]

Caractéristiques	PYM 50018	Riluzole
Mécanisme d'action	Agent neuro-régénératif	Inhibiteur Glutamate pré-synaptique
↓ des motoneurones	Inversé	Effet faible
↓ l'excroissance neuronal	Augmentée	-
Dommages oxydatifs	Inverses	-
Protéines neuronales	Normalise les niveaux	-
↓ la force musculaire	Retardée	-
↓ de la fonction nerveuse	Récupère la fonction n.	-
Modèle SOD-1	Prolonge la durée de survie	Effet plus faible
Troubles cognitifs	La cognition rétablie	-

17.4. Status :

Myogane® a été reconnu par l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Produits Médicaux comme traitement de la SLA. Vus les résultats encourageants des essais cliniques Ia (2004) et Ib (2007), il a eu le statut de médicament orphelin par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments, et la désignation "FDA Fast Track" pour le traitement de la SLA. Actuellement le produit est au stade de formulation et des processus de fabrication.

18. Principaux agents neuro-protecteurs en essais cliniques:

Parmi 113 substances candidates pour être un traitement potentiel de la sclérose latérale amyotrophique, sélectionnées sur la base de plusieurs critères, pharmacocinétique, innocuité, efficacité, toxicité, etc. seules 24 molécules ont été retenues au cours des essais cliniques préliminaires ([Tableau 5](#)), et vingt d'entre elles ont été sélectionnées pour une évaluation pharmacologique approfondie en vue de développer un traitement anti-SLA.

18.1. La TCH346:

Malgré son effet anti-apoptotique, les résultats des essais cliniques n'ont pas montré d'effet thérapeutique bénéfique sur la progression de la maladie chez des patients SLA traités par le TCH346 [\[147\]](#).

18.2. La co-Q10 : [\[148\]](#)

Les résultats des essais cliniques de la coenzyme Q10 ont montré un bénéfice léger par rapport au traitement classique, ces résultats suggèrent des études plus avancées avec plus de patients.

18.3. AEOL 10150 :

Il a été utilisé au début des symptômes de la SLA, dans trois études séparées, et il a montré qu'il prolonge la survie de 38% après le début de l'atteinte. Les essais cliniques sont en phase I.

18.4. Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et cellules souches:

Ces deux procédés sont au stade expérimental.

- Le Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire est un inducteur de la neurogénèse et de l'angiogénèse, son rôle dans la sclérose latérale amyotrophique a été largement controversé [\[149-152\]](#).
- Les cellules souches ont pour but de remplacer le tissu neuronal dégénéré.

Tableau 5 | Récapitulatif de l'évaluation pharmacologique de 24 agents neuroprotecteurs selon le mécanisme d'action, l'innocuité et le bénéfice sur la SLA [19].

Agent	Mécanismes d'action	PK	Modèle SLA	Innocuité humaine	bénéfice
AEOL 10150	AntiOxydant	0	++	0	0
Arimoclomol	Inducteur HSP	0	+	+	0
Ceftriaxone	AO et AntiGlutamate	+	+	+++	0
Celastrol	AO et AntiInflammatoire	0	+	0	0
CoQ10	AO;facteur mitochondrial	+	++	++	0
Copaxone	Immuno-modulateur	0	+/-	+++	0
IGF-1	Neurotrophique	0	+ (W)	++	+/-
IGF-1-AAV	Neurotrophique	0	+	0	0
Memantine	AntiGlutamate	++	0	+++	0
Minocycline	Anti-apoptotique	++	++	+++	0
Naaladase	Inhibiteur et AG	0	+	0	0
NBQX	AG, cAMPA; AC	0	+	-	0
Nimesulide	AI et antioxydant	0	-	+++	0
Nimodipine Ca2	bloqueur de canaux	++	+	+++	-
ONO-2506	Modulateur glial et AG	0	0	0	0
Riluzole	AG et inactivation des canaux sodiques	+	++	++++	+++
Scriptaid	Anti-aggregation	0	0	0	0
Phenylbutyrate	HDAC inhibiteur	0	+	+++	0
Talampanel	Anti-glutamate	+	+	++	+
Tamoxifen	Anti-protéines kinase C	+	+ (MV)	+++	+
TCH346	Anti-apoptotique	+	+/-	++	-
Thalidomide	IM et anti-angiogénique	+	+	+++	0
Trehalose	Anti-agrégation	0	0	+++	0
Vitamin E	AntiOxydant	+	+	+++	-

PK : 0 = les données sur la pénétration dans le FCS sont inconnues ; + = la molécule pénètre dans le FCS ; ++ = la molécule à une excellente pénétration. Modèle souris SLA : 0 = l'effet sur les souris SLA est inconnu ; - = une étude chez la souris avec un effet négatif sur la survie ; + = une étude chez la souris avec un effet positif sur la survie ; ++ = deux études chez la souris avec un effet positif sur la survie ; ½ = deux études chez l'animal, l'une montre un effet positif l'autre a un effet négatif sur la survie. Innocuité humaine : 0 = l'innocuité chez l'homme est inconnue ; + = un essai chez l'homme qui a montré que la molécule avait une innocuité relative ; ++ = deux essais humains ont montré que la molécule avait une innocuité relative ; FDA/EMEC ont approuvé l'usage chronique dans d'autres désordres ; ++++ = FDA/EMEC ont approuvé comme médicament de la SLA. Bénéfice dans la SLA : 0 = inconnu ; - = essai négatif dans des études de haut niveau ; + = efficacité positive dans la phase II des essais cliniques ; +++ = FDA/EMEC ont approuvé comme médicament de la SLA. Abréviations : PK= Pharmacocinétique ; AC= Anticonvulsivant ; AO= Antioxydant ; AG= Anti-glutamate ; AI= Anti-inflammatoire ; cAMPAR= Antagoniste compétitif des récepteurs AMPA ; IM= Immuno-modulateur ; IGF= *Insulin Growth Factor* ; MV= modèle viral [\[19\]](#).

18.5. Les Quinoxalinediones

Les molécules de cette famille ont un effet antagoniste compétitif des récepteurs d'acide-2-amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4- isoxazolyle)-propionique et en particulier le 1,2,3,4-Tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxobenzo[f] quinoxaline-7-sulfonamide ou "NBQX":

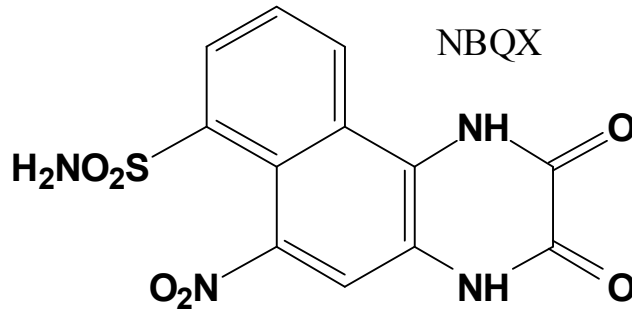


Figure 47 | Structure du 1,2,3,4-Tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxobenzo[f] quinoxaline-7-sulfonamide

- Le 1,2,3,4-Tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxobenzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide peut bloquer la neurotoxicité du fluide cérébrospinal des patients SLA dans une culture neuronale de rat et favorise la survie neuronale.
- Il peut réduire les pertes neuronales et les déficits neurologiques observés dans diverses circonstances ou lésions ischémiques et traumatiques.
- Il a un effet antagoniste puissant et quasi-spécifique des récepteurs d'acide 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-Méthyl-4- isoxazolyle)-Propionique
- L'effet neuroprotecteur du NBQX est probablement lié à un blocage de l'activité des récepteurs non-N-méthyl-D-aspartate des interneurons dans la corne postérieure.
- Il a un effet antiépileptique et anticonvulsivant mais peut provoquer des troubles de la fonction motrice.

Conclusion



L'épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique est particulièrement intéressante pour la connaissance de l'étiologie et de la physiopathologie de la maladie. En effet les formes de SLA familiales ont été identifiées grâce à l'étude des populations ayant une forte incidence de la maladie. Les études rétrospectives ont aussi un rôle clé dans la connaissance des facteurs auxquels les patients étaient confrontés avant de développer la maladie. L'ensemble de ces éléments permet d'approcher les mécanismes lésionnels et la physiopathologie la plus probable de la maladie, qui restent encore jusque à ce jour, hypothétiques.

Le traitement de base anti-SLA actuel est loin de répondre aux conditions biologiques et pharmacologiques indispensables à la neuroprotection. Le manque d'efficacité, comme le démontrent les essais cliniques et le suivi des patients SLA sous traitement, en est la preuve. S'y rajoute la progression rapide et fatale de la maladie que, jusque là, aucun produit n'a encore pu arrêter.

Malgré la pauvreté de l'arsenal thérapeutique anti-SLA, de grands progrès ont été réalisés dans les essais précliniques/cliniques quant à la neuroprotection et à la neurorégénérescence des motoneurons lésés avec l'apparition de nouveaux produits plus efficaces et mieux tolérés que le traitement actuel.

Plusieurs essais expérimentaux ont été initiés pour analyser une gamme large de molécules à propriétés neuroprotectrices ou neurorégénératrices et leurs effets sur la progression de la maladie dans les motoneurons altérés et chez le modèle de SLA animal : les souris transgéniques SOD-1. Ces essais cliniques sont un espoir pour les malades et leurs familles pour la prise en charge de cette pathologie.

Les patients SLA sont considérés, pour la plupart des cas, mourants, vu l'handicap physique généralisé et intense auquel ils sont soumis et la perte de fonctions vitales telle que la ventilation, la déglutition et la digestion. Ceci retentit directement sur l'état mental des patients car, la fonction cognitive est épargnée par la maladie, ils sont donc parfaitement conscients de leur situation et développent à des stades avancés de la maladie des atteintes mentales comme des psychoses et des épisodes dépressifs. La maladie est très invalidante et ceci est vécu au quotidien par les malades et leurs familles.

Résumés



Résumé:

La sclérose latérale amyotrophiques (SLA) est une maladie neurodégénérative rare et actuellement incurable, qui affecte les fibres nerveuses du système nerveux moteur. Cette maladie est à l'origine d'une altération des fonctions vitales des organes innervés par ces voies nerveuses, ceci se voit notamment au niveau des muscles des membres et du tronc: le malade présente faiblesse, fatigue, maigreur intense et devient à un stade avancé quadriplégique. La parole et la déglutition sont aussi atteintes dans la SLA avec dysarthrie et dysphagie, le patient a de nombreuses difficultés à communiquer avec son environnement. Des activités quotidiennes normales comme la prise de repas ou de boissons deviennent un vrai défi pour le malade en raison du risque d'asphyxie.

L'absence de traitement curatif pour la SLA est due au manque de renseignements sur la physiopathologie de la maladie, les étiologies actuelles sont pour la plupart hypothétiques, en outre, les fibres nerveuses endommagées, comme c'est le cas pour les cellules endothéliales, sont irréparables.

De nombreux progrès ont été réalisés depuis la découverte et la description de la SLA au XIXe siècle, quant aux facteurs et mécanismes impliqués dans le déclenchement de la dégénérescence des motoneurones. Cependant, les données dont on dispose actuellement sur la physiopathologie de la SLA sont insuffisantes pour une bonne compréhension de la maladie et doivent être complétées par d'autres études pour en définir les mécanismes exacts.

مُلخَص:

العنوان: التَّصَلُّبُ الجَانِبِيُّ الْمُخِلُّ بِالْعَضَلِ: المفاهيم الأَسَاسِيَّةُ وَالآفَاقُ العِلَاجِيَّةُ.

مَرَضُ التَّصَلُّبِ الجَانِبِيِّ الْمُخِلُّ بِالْعَضَلِ (ت.ج.م.ع.) هُوَ خَلَلٌ عَصَبِي تَنَكُّسِي نَادِرٌ وَغَيْرُ قَابِلٍ لِلعِلَاجِ يُصِيبُ الأَلْيَافَ العَصَبِيَّةَ العُلْيَا وَالدُّنْيَا المُكَوَّنَةَ لِلجِهَانِ العَصَبِيِّ الحَرَكَي. يَنْتُجُ عَنِ هَذَا المَرَضِ إِخْتِلَالٌ جَمِيعِ الوُضَائِفِ الحَيَوِيَّةِ للأَعْضَاءِ المُرتَبِطَةِ بِهَذِهِ الأَلْيَافِ، وَيُظَهَرُ ذَلِكَ بِشَكْلِ وَاضِحٍ عَلَى مُسْتَوَى عَضَلَاتِ الأَصْرَافِ وَالجِذْعِ حَيْثُ أَنَّ المَرِيضَ يَتَمَلَّكُهُ هُزَالٌ حَادٌ وَضَعْفٌ وَإِعْيَاءٌ شَدِيدٌ وَيُصْبِحُ مُقَعَّدًا فِي مَرَحَلَةٍ مُتَقَدِّمَةٍ مِنَ المَرَضِ. النُّطْقُ وَالإِبتِلَاعُ وَهَيِيفَتَانِ تَتَأَثَّرَانِ أَيْضًا بِهَذَا الإِخْتِلَالِ حَيْثُ أَنَّ المَرِيضَ يَفْقِدُ بَعْضَ أوْ كُلَّ قُدْرَتِهِ عَلَى الكَلَامِ أَوِ التَّعْبِيرِ وَيَجِدُ صُعُوبَةً كَبِيرَةً فِي التَّوَالُصِ مَعَ مُحِيهِهِ، بَعْضَ الأَنْشِطَةِ اليَوْمِيَّةِ مِثْلَ الأَكْلِ وَالشُّرْبِ تُصْبِحُ تَحْدِيدًا يَوْمِيًا بِالنِّسْبَةِ لِلْمَرِيضِ بِسَبَبِ ضَعْفِ التَّحَكُّمِ بِعَمَلِيَةِ الإِبتِلَاعِ مِمَّا يُعَرِّضُ المَرِيضَ لِخَصَرِ الإِخْتِنَاقِ.

غِيَابُ أدْوِيَّةٍ عِلَاجِيَّةٍ فَعَالَةٍ لِت.ج.م.ع. سَبَبُهُ ضَعْفُ المُعْطِيَّاتِ بِخُصُوصِ الأَسْبَابِ الكَامِنَةِ وَرَاءَ نُصُورِ المَرَضِ وَالتِّي تَقَعُ فِي مُجْمَلِهَا أَسْبَابًا إِفْتِرَاضِيَّةً، إِضَافَةً إِلَى كَوْنِ الإِخْتِلَالِ يُصِيبُ الأَنْسِجَةَ العَصَبِيَّةَ بِالتَّلَفِ، وَهَذِهِ الأَنْسِجَةُ، كَمَا هُوَ الحَالُ بِالنِّسْبَةِ لِلأَنْسِجَةِ الدَّمَوِيَّةِ، غَيْرُ قَابِلَةٌ لِلأَسْتِرْجَاعِ.

رَغْمَ أَنَّ أَشْوَالَهَا كَبِيرَةٌ تَمَّ إِجْتِيَازُهَا مِنْذُ التَّعَرُّفِ عَلَى الخَلَايَا العَصَبِيَّةِ المُصَابَةِ (العُصْبُونَاتِ الحَرَكَيَّةِ) وَوَصَفِ التَّشَكِيلَاتِ العَصَبِيَّةِ المُرتَبِطَةِ بِهَذِهِ الإِصَابَةِ (تَصَلُّبِ الحَبْلِ الجَانِبِيِّ لِلنُّخَاعِ الشُّوكِيِّ وَخَلَايَا القَرْنِ الأَمَامِيِّ) لِأَوَّلِ مَرَّةٍ أَوَّلِ القَرْنِ التَّاسِعِ عَشَرَ، إِلاَّ أَنَّ الكَثِيرَ مِنَ الحَقَائِقِ تَبَقِيَ خَافِيَةً، مَا يَجْعَلُ هَذَا الإِخْتِلَالَ فِي مُقَدِّمَةِ الأَمْرَاضِ العَصَبِيَّةِ التَّنَكُّسِيَّةِ المُسْتَعَصِيَّةِ. إِيجَادُ عِلَاجٍ فَعَالٍ لِت.ج.م.ع. هُوَ إِذْنِ حَرْفِ الخَيْلِ المُؤَدِّيِّ إِلَى عِلَاجِ جَمِيعِ الأَمْرَاضِ التَّنَكُّسِيَّةِ المُشَابِهَةِ.

Abstract:

Title: Amyotrophic lateral sclerosis:

Fundamental concepts and perspectives of treatment.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare, fatal and still intractable neurodegenerative disease. It is responsible of a number of neuronal disorders within motor neuron and nerve fibre loss in the motor nervous system.

Due to this disease, a number of vital functions, nerve fibres and associated muscles are altered; This is specially viewed in the lumbar and trunk muscles: patient shows fatigue, weight loss, intensive weakness and becomes in an advanced level of disease quadriplegic.

Speech and swallowing are also altered in ALS, with dysphagia and dysarthria; the patient has a huge difficulty to maintain these and other similar operations of usual life normally, and may put the patient's life at risk.

Absence of curative care for ALS patients is appeared to be due to lowly known data about the preclinical pathophysiology and potential lesional mechanisms of the disease.

Many progress have been made since the first discovery and description of the disease (JM Charcot 1869) related to mechanisms and factors directly or indirectly implicated in and triggering the apparition of ALS disease, thus, that data are largely insufficient and needs to be proven and completed by wide studies in order to point and limitate triggering factors of a such selective neurodegeneration.

Glossaire



[a] : Bioamplification : ou *Biomagnification*, décrit le processus par lequel les taux de certaines substances croissent à chaque stade du réseau trophique (chaîne alimentaire). Cette notion entre dans le cadre plus global de la bioconcentration, terme recouvrant les phénomènes amenant une matrice biologique (biocénose) à être plus contaminée que son environnement (biotope).

[b] : ClogP : *Computed LogP*, c'est le coefficient de Partition ou de Partage, il mesure la solubilité différentielle ou l'hydrophobicité d'une substance mise à l'interphase entre deux solvants : l'Octanol ($C_8H_{18}O$, alcool gras) et l'eau. Le LogP est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau : $LogP = Log (Coct/Ceau)$. Le LogP reflète l'hydrophobie ou la lipophilie d'une substance, ainsi, un LogP nul signifie que la substance se répartie uniformément entre les deux phases, le LogP augmente avec la lipophilie de la molécule, plus il est élevé, plus la molécule est lipophile. En pharmacologie, la connaissance du LogP permet de classer les molécules selon leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, en raison de la lipophilie du système nerveux, les produits ayant un LogP élevés sont le premier choix pour traiter les affections du système nerveux central.

[c] : Désignation "*FDA Fast Track*" : désignation que la *FDA* accorde aux produits destinés à soigner des maladies graves ou mortelles, et qui pourraient répondre à un besoin médical non satisfait. La *FDA* prend des mesures appropriées pour accélérer le développement et la révision de l'approbation rapide des demandes de suivi des produits.

[d] : Etude GWA : *Genome-Wide Association study* ou *Whole Genome Association study (WGA study)*, "étude de génome large d'association" est une étude de la variation génétique a travers le génome humain, mise au point pour identifier les associations génétiques avec les traits observés, ou la présence ou absence d'une maladie, comme une pression sanguine ou pourquoi certaines personnes ont une maladie, généralement se rapporte aux études avec une densité de marqueur

génétique de 100/000 ou plus pour représenter une large proportion de la variation du génome humain [\[153\]](#).

[\[e\]](#) : FasR : les récepteurs Fas sont des protéines transmembranaires qui, après fixation de leurs ligands, sont activés sous forme de trimères. L'extrémité intracellulaire C-terminale comporte une séquence de 80 acides aminés formant un "domaine de mort" DD (*Death Domain*). Dans le cas de Fas, les trois domaines de mort associés du trimère Fas activé vont recruter une protéine cytoplasmique, la FADD comportant deux domaines: un domaine DD qui forme un dimère avec le domaine DD de FAS et un domaine DED (*Death Effector Domain*) qui fixe et active la procaspase 8 (forme zymogène inactive de la caspase 8). En activant la procaspase 8, Fas induit la cascade d'activations protéiques aboutissant à la mort cellulaire par apoptose. Le Fas constitue la voie extrinsèque de déclenchement de l'apoptose.

[\[f\]](#) : Fréquence pulsatile: une séquence de potentiel d'action peut contenir une information basée sur des schémas de codage diverses. Dans le motoneurone, la force avec laquelle un muscle innervé est fléchi dépend exclusivement de la fréquence pulsatile (*firing rate*), un nombre moyen de potentiels d'action par unité de temps ou "rate code" [\[154\]](#).



*Références
bibliographiques*

-
- [1]: Michael BENATAR, MBChB, MS, DPhil **Neuromuscular Disease Evidence and Analysis in Clinical Neurology** 2006 Humana Press Inc.
- [2]: Markus Weber, MD, Kantonsspital St. Gallen Dirk Henauer, **Vision/proposal for a swiss amyotrophic lateral sclerosis center**, dipl. Ing./EMBA, Zurich, The swiss ALS foundation.
- [3]: M.M. Berger, PhD; N. Kopp, MD, PhD; C. Vital, MD, PhD; B. Redl, PhD; M. Aymard, MD, PhD; and B. Lina, MD, PhD **Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS** *Neurology* 2000;54:20–25.
- [4]: Andrew S. Blum, MD, PhD Seward B. Rutkove, MD **The Clinical Neurophysiology Primer** 2007.
- [5]: Nicholas J. Maragakis, MD Jeffrey D. Rothstein, MD, PhD **Amyotrophic Lateral Sclerosis: Idiopathic and Inherited Neurobiology of Disease** 2007
- [6]: Lewis P. Rowland, and Neil A. Shneider, **Amyotrophic lateral sclerosis: Medical Progress**, *The New England Journal of Medicine* Vol. 344, No. 22 p1688 · May 31, 2001.
- [7]: Jay R. Bhatt, MD, Robert M. Pascuzzi, MD **Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies** *Neurol Clin* 24 (2006) 233–265
- [8]: Jerusalem F, Pohl C, Karitzky J, Ries F. **ALS**, *Neurology*, 1996;47(suppl 4):S218–S220.
- [9]: Offen D, Halevi S, Orion D, *et al.* **Antibodies from ALS patients inhibit dopamine release mediated by L-type calcium channels**, *Neurology* 1998;51:1100–1103.
- [10]: M. Donatella Caramia, MD; M. Giuseppina Palmieri, MD; M.T. Desiato, MD; C. Iani, MD; A. Scalise, MD; S. Telera, MD *et al.* **Pharmacologic reversal of cortical hyperexcitability in patients with ALS**, *Neurology* 54 January (1 of 2) 2000.

- [11]: Eva L. Feldman, Wolfgang Grisold James W. Russell and Udo A. Zifko **Atlas of Neuromuscular Diseases: A Practical Guideline**, Springer 2004, ISBN: 3211838198.
- [12]: Chris C. Plato, Ralph M. Garruto, Douglas Galasko, Ulla-Katrina Craig, Meropi Plato, Anthony Gamst *et al.* **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Guam: Changing Incidence Rates during the Past 60 Years – 2002.**
- [13]: Huw R. Morris, MB, PhD; John C. Steele, MD; Richard Crook, BSc; Fabienne Wavrant-De Vrièze, PhD; Luisa Onstead-Cardinale, BS; Katrina Gwinn-Hardy, MD *et al.* **Genome-Wide Analysis of the Parkinsonism-Dementia Complex of Guam** Arch Neurol. Dec 2004;61:1889-1897.
- [14] : Jean-Claude Dupont, **Les géni de la science : Charcot - A la conquête du cerveau** N° 37 novembre 2008.
- [15]: Christian Alzheimer **Molecular and Cellular Biology of Neuroprotection in the CNS** ISBN 0-306-47414-X AEMB volume number: 513 2002 Kluwer Academic / Plenum Publishers and Landes Bioscience.
- [16]: Gabriel Weber and Haim Bitterman, **Riluzole-induced neutropenia** Neurology 2004;62;1648.
- [17] : T. Jehle, J. Bauer, E. Blauth, A. Hummel, M. Darstein, T.M. Freiman *et al.* **Effects of riluzole on electrically evoked neurotransmitter release** British Journal of Pharmacology, 2000, 130, 1227 ± 1234.
- [18] : Vidal Médicaments CD 1/3 2009, version : 1.3.0-10250 **RILUTEK® riluzole** comprimé pelliculé à 50 mg, sanofi-aventis France, données en date de décembre 2009, expiration en août 2009.
- [19]: B.J. Traynor, MD, MRCPI; L. Bruijn, PhD; R. Conwit, MD; F. Beal, MD; G. O'Neill, MD, MRCPI; S.C. Fagan, PharmD, FCCP; and M.E. Cudkowicz, MD, MSc **Neuroprotective agents for clinical trials in ALS A systematic assessment** Neurology 2006;67;20-27 DOI: 10.1212/01.wnl.0000223353.34006.54.

-
- [20]: Samuels, Martin A. **Manual of Neurologic Therapeutics**, 7th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Harvard Medical School, 2004, ISBN:0781746469.
- [21]: Richard W. Orrell and Denise A. Figlewicz **Clinical implications of the genetics of ALS and other motor neuron diseases** *Neurology* 2001;57:9-17.
- [22]: Catherine Haberland, **Clinical neuropathology: text and color atlas**, 2006, isbn / asin: 1888799978.
- [23]: Jay R. Bhatt, Robert M. Pascuzzi, **Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies**, 2006, vol. 24, no2, Note(s): vi, 233-265, *Neurologic clinics* ISSN 0733-8619.
- [24]: Dr. J. Miyasaki, Dr. M. Shandling Devra Baryshink, Alvin Loh, Vector Pegado and Chrisine Brezden, **Neurology MCCQE 2000 Review Notes and Lecture Series**; 2000.
- [25]: Catherine B. Kunst, **Complex Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis** *Am. J. Hum. Genet.* 75:933–947, 2004.
- [26]: Vincent Meininger, **Le point sur la Maladie de Charcot ou Sclérose Latérale Amyotrophique** Centre S.L.A. de Paris - Hôpital de la Salpêtrière – septembre 2001.
- [27]: Mark P. Mattson **Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders**, National Institute on Aging, Baltimore, MD - 2001 Humana Press Inc.
- [28]: Frank H. Netter, John A. Craig, James Perkins, MS, John T. Hansen, Bruce M. Koeppen, **Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology**, Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations special edition 2002.
- [29]: Walter J. Hendelman, **Atlas of functional neuroanatomy** second edition Boca Raton London New York 2002.
- [30]: Jeffrey W. Clark, D.O. **Clinical Neurology From the Classroom to the Exam Room**, 2007 by Lippincott Williams & Wilkins, a wolters kluwer business.

- [31]: Paul W. Brazis, Joseph C. Masdeu, José Biller, **Localization in Clinical Neurology**, 5th Edition 2007 by Lippincott Williams & Wilkins.
- [32]: David H. Durrant, Jerome M. True, **Myelopathy, radiculopathy, and peripheral entrapment syndromes**, 2002, ISBN 0-8493-0036-3.
- [33]: Larry E. Davis, Molly K. King, Jessica L. Schultz, **Fundamentals of Neurologic Disease** 2005 by Demos Medical Publishing.
- [34]: Kuntzer T. **Amyotrophic lateral sclerosis: a progressive disease of motoneurons and microglia**, Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2003;154:76–80.
- [35]: Th. Kuntzer, **La sclérose latérale amyotrophique: une maladie progressive des neurones moteurs et de la microglie**, Service de neurologie, CHUV, Lausanne, Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 2003, vol. 154, no2, pp. 76-80, Schwabe & co, Basel, suisse.
- [36]: Carmel Armon **From clues to mechanisms: Understanding ALS initiation and spread** Neurology 2008;71;872-873
- [37]: John Ravits, Piper Paul and Cathy Jorg **ALS Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset** of This information is current as of November 5, 2008 M. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260965.20021.47 Neurology 2007;68;1571-1575.
- [38]: S. Maekawa, S. Al-Sarraj, M. Kibble, S. Landau, J. Parnavelas, D. Cotter *et al* **Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study**, Brain Vol. 127 No. 6 Guarantors of Brain 2004.
- [39]: M.M. Berger, N. Kopp, C. Vital, B. Redl, M. Aymard, and B. Lina. **Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS** Neurology 2000;54:20–25.
- [40]: Claire-Bénédicte RIVARA **Les cellules de Betz du cortex moteur primaire : analyse stériologique et fonctionnelle** Genève 2003.
- [41]: C.M. Ellis, MRCP; J. Suckling, PhD; E. Amaro, Jr., PhD; E.T. Bullmore, PhD; A. Simmons, PhD; S.C.R. Williams, PhD; and P.N. Leigh, FRCP, PhD

- Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS** *Neurology* 2001; 57; 1571-1578.
- [42]: Friederike Bergmann and Bernhard U. Keller, **Impact of mitochondrial inhibition on excitability and cytosolic Ca²⁺ levels in brainstem motoneurons from mouse** - *JPhysiol* 2004; 555.1 pp 45-59 Zentrum Physiologie, Universitat Gottingen, Humboldtallee 23, 37073 Gottingen, Germany.
- [43]: Leighton P. Mark, Robert W. Prost, John L. Ulmer, Michelle M. Smith, David L. Daniels, James M. Strottmann, W. Douglas Brown, and Lotfi Hachein-Bey **Pictorial Review of Glutamate Excitotoxicity: Fundamental Concepts for Neuroimaging** *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1813–1824, November/December 2001.
- [44]: Abel Lajtha and Naren Banik **Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology Neural Protein Metabolism and Function**, Third edition 2007, Springer Science + Business Media, LLC; ISBN: 978 - 0 - 387 - 30346 - 8.
- [45]: Hongmin Wang, Seong-Woon Yu, David W. Koh, Jasmine Lew, Carmen Coombs, William Bowers, *et al.* **Apoptosis-Inducing Factor Substitutes for Caspase Executioners in NMDA-Triggered Excitotoxic Neuronal Death** *The Journal of Neuroscience*, December 1, 2004 ; 24(48):10963;10973-10963.
- [46]: Lee J. Martin, Kevin Chen, and Zhiping Liu **Adult Motor Neuron Apoptosis Is Mediated by Nitric Oxide and Fas Death Receptor Linked by DNA Damage and p53 Activation** *The Journal of Neuroscience*, July 6, 2005 • 25(27):6449–6459 • 6449.
- [47]: David Jourdeuil, David Kang and Matthew B. Grisham **Interactions between superoxide and nitric oxide: implications in DNA damage and mutagenesis** *Frontiers in Bioscience* 2, d189-196, May 1, 1997.

- [48]: David J. McConkey and Sten Orrenius **The role of calcium in the regulation of apoptosis** Journal of Leukocyte Biology Volume 59, June 1996.
- [49]: Christopher S. Adams, Kyle Mansfield, Robert L. Perlot, and Irving M. Shapiro **Matrix Regulation of Skeletal Cell Apoptosis: Role of calcium and phosphate ions** doi: 10.1074/jbc.M006492200 The Journal of biological chemistry Vol. 276, No. 23, Issue of June 8, pp. 20316–20322, 2001-2001 -19104-6002.
- [50]: Ashish K. Sharma and Baerbel Rohrer, **Calcium-induced Calpain Mediates Apoptosis via Caspase-3 in a Mouse Photoreceptor Cell Line**, 2004, doi: 10.1074/jbc.M401037200.
- [51]: Anne Negre-Salvayre, Cécile Vindis and Robert Salvayre, **Signalisation apoptotique induite par les LDL oxydées: Implication dans l'athérosclérose**, OCL Vol. 13 N° 1 janvier-février 2006 45.
- [52]: Carolyn D. Berdanier, **Mitochondria in Health and Disease**, Published in 2005 by CRC Press Taylor & Francis Group.
- [53]: M. Flint Beal, **Mitochondria and the pathogenesis of ALS**, Oxford University press 2000.
- [54]: Yuan Luo, Lester Packer and Enrique Cadenas, **Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration**, CRC Press, 2006 ISBN 0849337259, 9780849337253.
- [55]: L.S. Honig, D.D. Chambliss, BA; E.H. Bigio, S.L. Carroll, and J.L. Elliott, **Glutamate transporter EAAT2 splice variants occur not only in ALS, but also in AD and controls**, Neurology 2000;55;1082-1088.
- [56]: Richard W. Orrell and Denise A. Figlewicz **Clinical implications of the genetics of ALS and other motor neuron diseases** Neurology 2001;57;9-17.
- [57]: Don W. Cleveland and Jeffrey D. Rothstein, **From Charcot to Lou Gehrig: Deciphering selective motor neuron death in ALS**, nature

- reviews, *Neuroscience* Volume 2, 806-819 November 2001, doi:10.1038/35097565.
- [58]: M. G. Weisskopf, E. J. O'Reilly, M. L. McCullough, E. E. Calle, M. J. Thun, M. Cudkowicz *et al.* **Prospective study of military service and mortality from ALS**, *Neurology* 2005;64;32-37; doi: 10.1212/01.WNL.0000148649.17706.D9.
- [59]: Robert W. Haley, **Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans**, *Neurology* 2003;61;750-756.
- [60]: M. R. Rose, M. K. Sharief, J. Priddin, V. Nikolaou, L. Hull, C. Unwin, R. *et al.* **Evaluation of neuromuscular symptoms in UK Gulf War veterans: A controlled study**, *Neurology* 2004;63;1681-1687.
- [61]: Kurland LT, Mulder DW. **Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis: Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations**. *Neurology* 1954;4:355–378, 438–448.
- [62]: D. Galasko, D. Salmon, A. Gamst, J. Olichney, L. J. Thal, L. Silbert, *et al.* **Prevalence of dementia in Chamorros on Guam: Relationship to age, gender, education, and APOE**, *Neurology* 2007;68;1772-1781 doi: 10.1212/01.wnl.0000262028.16738.64.
- [63]: C.C. Plato, D. Galasko, R.M. Garruto, M. Plato, A. Gamst, U.-K. Craig *et al.* **ALS and PDC of Guam Forty-year follow-up** *Neurology* 2002;58;765-773.
- [64]: Robert P. Friedland and Carmel Armon **Tales of Pacific tangles: Cycad exposure and Guamanian neurodegenerative disease** *Neurology* 2007;68;1759-1761.
- [65]: Danielle Majoor-Krakauer, Paul G.H. Mulder, Lewis P. Rowland, and Ruth Ottman, **A link between ALS and short residence on Guam**, *Neurology* 2005;64;1819-1820; doi: 10.1212/01.WNL.0000162030.60827.C2.

- [66]: John C. Steele and Patrick L. McGeer, **The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis**, *Neurology* 2008;70;1984-1990; doi: 10.1212/01.wnl.0000312571.81091.26.
- [67]: Beckman Sundh, U., Andersson, C., Rosén, J., Fonnum, F., Knudsen, I. and Sippola, S. **Analysis, occurrence, and toxicity of β -methylaminoalanine (BMAA) A risk for the consumer?** *TemaNord* 2007:561, ISBN 978-92-893-1541-8.
- [68]: Peter R. Cheeke, **Toxicants of Plant Origin Volume III Proteins and Amino Acids** Boca Raton, Fla-USA p203-228; CRC press isbn 13: 978 – 0849 369962.
- [69]: Paul Alan Cox and Oliver W. Sacks **Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam** *Neurology* 2002;58;956-959.
- [70]: Spencer P.S., P.B. Nunn, J. Hugon, A.C. Ludolph, S.M. Ross, D.N. Roy *et al.* **Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin.** *Science* 31 (237): 517-522 July 1987.
- [71]: Carine Jacquard **Etude de l'amplification de la neuro-dégénérescence excitotoxique par une dysfonction mitochondriale : implication pour la maladie de Huntington** 10 juillet 2006 Université Paris XI Faculté de médecine Paris-Sud.
- [72]: Miller, G. **Guam's Deadly Stalker: On the Loose Worldwide?** *Science* 28 (313): 428-431. July 2006.
- [73]: Michael Sanders, Ph.D., DIR/NTP/POB NTP Research Concept: **β -N-Methylamino-L-alanine** NTP Board of Scientific Counselors Meeting- November 20, 2008.
- [74]: Christopher Shaw, Jason Wilson, Reyniel Cruz-Aguado, Swaraj Singh, Erin Hawkes, Vivian Lee *et al.* **Cycad-induced neurodegeneration in a mouse model of ALS/PDC is the culprit reality BMAA or is a novel toxin to blame?** *Memoirs of the New York Botanical Garden* 97:286-307, Botanical Review 2006.

-
- [75]: Defra Dwi **Risk assessment of BMAA** WRc Ref: Defra/DWI 7669 Feb 2008.
- [76]: A M Chancellor, C P Warlow **Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950** Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1992;55:1106-1115.
- [77]: Paul cox PL3. **Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease: amongst the Chamorro people of Guam**
- [78]: Mark W. Duncan, PhD, John C. Steele, MD, Irwin J. Kopin, MD and Sanford P. Markey, PhD **2-Amino-3-(methylamino)-propanoic acid (BMAA) in cycad flour An unlikely cause of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam** neurology 1990;40:767.
- [79]: **Cycasin Safety Data Sheet** Division of Occupational Health and Safety site (DOHS) National Institutes of Health.
- [80]: Sandra Anne Banack, PhD; and Paul Alan Cox, PhD **Biomagnification of cycad neurotoxins in flying foxes: Implications for ALS-PDC in Guam** Neurology 2003;61;387-389.
- [81]: E.P.Piolo, MD, DPhil; A.W. Majors, PhD; H. Mitsumoto, MD, DSc; D.R. Nelson, MSc; and T.C. Ng, PhD **1H-MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate & glutamine in ALS medulla** Neurology 1999;53:71–79.
- [82]: Bryan Mackenzie and Jeffrey D. Erickson, **Sodium-coupled neutral amino acid (System N/A) transporters of the SLC38 gene family**, Pflügers Archiv European Journal of Physiology, p784-795, Volume 447, Number 5, 2004.
- [83]: C. Ferrarese, MD, PhD; G. Sala, PhD; R. Riva, MD; B. Begni, PhD; C. Zoia, PhD; L. Tremolizzo, MD *et al.* and the Italian ALS Study Group **Decreased platelet glutamate uptake in patients with amyotrophic lateral sclerosis** Neurology 2001;56;270-272.
- [84]: Ulf Ziemann, MD, Martin Winter, Carl D. Reimers, MD, Karin Reimers, MD, Frithjof Tergau, MD and Walter Paulus, MD, **Impaired motor cortex**

- inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Evidence from paired transcranial magnetic stimulation** *Neurology* 1997;49:1292-1298.
- [85]: Maudsley and M.W. Weiner J. Suhy, R.G. Miller, R. Rule, N. Schuff, J. Licht, V. Dronsky, D. Gelinas, A.A. **Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by 1H MRSI** *Neurology* 2002;58;773-779.
- [86]: A.J. Steele, PhD; A. Al-Chalabi, PhD, FRCP; K. Ferrante, BA; M.E. Cudkowicz, MD, MSc; R.H. Brown, Jr., MD, DPhil; and J.A. Garson, MD, PhD **Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives** *Neurology* 2005;64;454-458.
- [87]: Burk Jubelt, MD; and Howard L. Lipton, MD **Detection of enteroviral sequences from frozen spinal cord samples of Japanese ALS patients** *Neurology* 2004;62;1250-1251.
- [88]: A. L. McCormick, R. H. Brown, Jr, M. E. Cudkowicz, A. Al-Chalabi and J. A. Garson **Quantification of reverse transcriptase in ALS and elimination of a novel retroviral candidate** *Neurology* 2008;70;278-283.
- [89]: G. Karpati, MD; and M.C. Dalakas, MD **Viral hide-and-seek in sporadic ALS A new challenge** *Neurology* 2000;54;6.
- [90]: P. Giraud, MD; F. Beaulieux, BSc; S. Ono, MD, PhD; N. Shimizu, MD, PhD; G. Chazot, MD, PhD; and B. Lina, MD, PhD **ALS: Persistent scientists do not find persisting enteroviruses** June (2 of 2) 2001 *Neurology* 56;1777-1778.
- [91]: Wim Robberecht, MD, PhD; and Burk Jubelt, MD **Reverse transcriptase takes ALS back to viruses** *Neurology* 2005;64;410-411.
- [92]: D.J.L. MacGowan, MD, MRCPI; S.N. Scelsa, MD; and M. Waldron, MD **An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy** *Neurology* 2001;57;1094-1097.
- [93]: Dale E. Bredesen, Rammohan V. Rao and Patrick Mehlen **Cell death in the nervous system** *Nature* Vol 443 19 October 2006 doi:10.1038 nature 05293.

- [94]: Christelle Guégan and Serge Przedborski **Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis** *The Journal of Clinical Investigation* January 2003 Volume 111 Num 2 p153-161 (2003). doi:10.1172/JCI17610.
- [95]: Joachim Scholz, Daniel C. Broom, Dong-Ho Youn, Charles D. Mills, Tatsuro Kohno, Marc R. Suter, *et al.* **Blocking Caspase Activity Prevents Transsynaptic Neuronal Apoptosis and the Loss of Inhibition in Lamina II of the Dorsal Horn after Peripheral Nerve Injury** *The Journal of Neuroscience*, August 10, 2005 • 25(32):7317–7323 • 7317.
- [96]: Robert M. Friedlander, M.D., **mechanisms of disease: Apoptosis and Caspases in Neurodegenerative Diseases** *The new england journal of medicine* 2003;348:1365-75.
- [97]: Elizabeth A. Slee, Huijun Zhu, Sek C. Chow, Marion Macfarlane, Donald W. Nicholson and Gerald M. Cohen **Benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone (Z-VAD.FMK) inhibits apoptosis by blocking the processing of CPP32** *Biochem. J.* (1996) 315, 21-24.
- [98]: Christelle Guéganb, Miquel Vilaa, Peter Teissmana, Caiping Chena, Brigitte Onténienteb, Mingwei Lic *et al.* **Instrumental Activation of Bid by Caspase-1 in a Transgenic Mouse Model of ALS** *Molecular and Cellular Neuroscience* Volume 20, Issue 4, August 2002, Pages 553-562.
- [99]: Christelle Gue gan, Miquel Vila, Gorazd Rosoklija, Arthur P. Hays, and Serge Przedborski **Recruitment of the Mitochondrial-Dependent Apoptotic Pathway in Amyotrophic Lateral Sclerosis** *The Journal of Neuroscience*, September 1, 2001, 21(17):6569–6576.
- [100]: Maria E. Alexianu, MD, PhD; Milena Kozovska, MD, PhD; and Stanley H. Appel, MD **Immune reactivity in a mouse model of familial ALS correlates with disease progression** *Neurology* 2001;57;1282-1289.
- [101]: C. Moreau, MD; D. Devos, MD, PhD; V. Brunaud-Danel, MD; L. Defebvre, MD, PhD; T. Perez, MD; A. Deste´e, MD *et al.* **Elevated IL-6 and TNF- α levels in patients with ALS: Inflammation or hypoxia?** *Neurology* 2005;65:1958–1960.

- [102]: Dr Cedarbaum, **A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis** *Neurology* 1996;46:1244.
- [103]: Miller R, Bradley W, Cudkowicz M, *et al.* **Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS.** *Neurology* 2007; 69: 776–84.
- [104]: Gordon PH, Moore DH, Miller RG, *et al.* **Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial.** *Lancet Neurol* 2007; 6: 1045–53.
- [105]: Robert Gordon Miller, Deborah Gelinas, Patricia O'Connor, **Amyotrophic lateral sclerosis** Ebrary , Inc. Demos Medical Pub. c2005.
- [106]: Bollikonda Satyanarayana, M. Saravanan, K. Siva Kumari, D. P. Lokamaheshwari, Ch. Sridhar, R. Ravishankar *et al.*, **Synthesis and spectral characterization of related compounds of riluzole, an amyotrophic lateral sclerosis drug substance** *Arkivoc* 2008 (xiv) 109-114
JPET 282:707–714, 1997.
- [107]: P.L. Herrling, **Excitatory Amino Acids- Clinical Results with Antagonists** Harcourt Brace & Company, Publishers 1997, ISBN 0-12-546820-2.
- [108]: Jin-ho Song, Chao-sheng Huang, Keiichi Nagata, Jay Z. Yeh and Toshio Narahashi **Differential Action of Riluzole on Tetrodotoxin-Sensitive and Tetrodotoxin-Resistant Sodium Channels** *The JPET* Vol. 282, No. 2 1997
The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
JPET 282:707–714, 1997.
- [109]: J.A. Armijo, M. Shushtarian, E.M. Valdizan, A. Cuadrado, I. de las Cuevas and J. Adín **Ion Channels and Epilepsy Current Pharmaceutical Design**, 2005, Vol. 11, No. 15, 1975-2003.
- [110]: Luis Beltran-Parrazal and, Andrew Charles **Riluzole inhibits spontaneous Ca² signaling in neuroendocrine cells by activation of K⁺ channels and inhibition of Na⁺ channels** *British Journal of Pharmacology* 140, 881–888
2003 Nature Publishing Group 0007–1188/03.

- [111]: Jin-ho Song, Chao-sheng Huang, Keiichi Nagata, Jay Z. Yeh and Toshio Narahashi **Differential Action of Riluzole on Tetrodotoxin-Sensitive and Tetrodotoxin-Resistant Sodium Channels** The journal of pharmacology and experimental therapeutics JPET Vol. 282, Issue 2, 707-714, 1997.
- [112]: G. Bensimon, L. Lacomblez, V. Meininger, for The ALS/Riluzole Study Group, **A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis** The New England Journal of Medicine, Volume 330:585-591 March 3, 1994 Number 9; Massachusetts Medical Society.
- [113]: M. Kent Shellenberger, Lesley Groves, Jaymin Shah, and Gary D. Novack **A controlled pharmacokinetic evaluation of tizanidine and Baclofen at steady state** Drug metabolism and disposition Vol. 27, No. 2;201-204 February 1999; 0090-9556/99/2702-0201–204.
- [114]: B.R. Brooks, MD; R.A. Thisted, PhD; S.H. Appel, MD; W.G. Bradley, DM, FRCP; R.K. Olney, MD; J.E. Berg, BA; *et al.* for the AVP-923 ALS Study Group **Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine A randomized trial** Neurology 2004;63;1364-1370.
- [115]: Hakan Askmark, Sten-Magnus Aquilonius, Per-Goran Gillberg, Lars Johan Liedholm, Erik Stalberg, Rolf Wuopio **A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis** J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1993;56;197-200 doi:10.1136/jnnp.56.2.197.
- [116]: Hakan Askmark, Sten-Magnus Aquilonius, Per-Goran Gillberg, Lars Johan Liedholm, Erik Stalberg and Rolf Wuopio, **A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis** Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1993;56:197-200.
- [117]: E. Beghi, MD; A. Chio, MD; M. Inghilleri, MD; L. Mazzini, MD; A. Micheli, MD; G. Mora, MD *et al.* **A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS** Neurology 2000;54:469–474 the American Academy of Neurology.

- [118]: Jochen H. Weishaupt, Claudia Bartels, Esther Polking, Jeannine Dietrich, Gundula Rohde, Burkhard Poeggeler *et al.* **Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment** Journal of Pineal Research 2006; 41:313–323 Doi:10.1111/j.1600-079X.2006.00377.x.
- [119]: Saivin S and Houin G, **Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline**. Clin Pharmacokinet 1988, vol. 15, no6, pp. 355-366.
- [120]: V Wee Yong, Jennifer Wells, Fabrizio Giuliani, Steven Casha, Christopher Power and Luanne M Metz **The promise of minocycline in neurology** The Lancet Neurology, Volume 3, Issue 12, December 2004, Pages 744-751.
- [121]: Angela S. Geiger, Ann C. Rice and Steven M. Shapiro, **Minocycline Blocks Acute Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction in Jaundiced Gunn Rats** Neonatology 2007;92:219–226 DOI: 10.1159/000103740.
- [122]: Harvey WT and Martz D. **Motor neuron disease recovery associated with IV ceftriaxone and anti-Babesia therapy** Acta Neurol Scand 2007: 115: 129–131.
- [123]: Roger S McIn tyre, Deborah A Mancini, Sagar Parikh, Sidney H Kennedy, **Lithium Revisited** Canadian Journal of Psychiatry, may 2001; Volum 46:322–327.
- [124]: Francesco Fornai, Patrizia Longone, Luisa Cafaro, Olga Kastsuchenka, Michela Ferrucci, Maria Laura Manca, *et al.* **Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis**, Proceeding of the National Aacademy of Sciences PNAS 2007; 2052–2057 PNAS vol. 105 no. 6.
- [125]: Peter Bützer **Lithium als Antidepressivum (Bateman-funktion)** august 2006.
- [126]: Francesco Fornai, Gabriele Siciliano, Maria Laura Manca, Luigi Murri, Antonio Paparelli, and Stefano Ruggieri **Reply to Bedlack *et al.*: A small pilot study calls for large clinical trials to evaluate the effects of lithium before prescribing the drug for amyotrophic lateral sclerosis** E18 PNAS April 22, 2008 vol. 105 no. 16.

- [127]: Vincent meiningeri, Jeremy Shefner and Merit Cudkowicz, **Lithium therapy in ALS Amyotrophic Lateral Sclerosis**. 2008; 9: 1–1, doi: 10.1080/17482960802028247.
- [128]: Steven K. Teo **Properties of Thalidomide and its Analogues: Implications for Anticancer Therapy** the AAPS Journal 2005; 7 (1) Article 3 E14-E19; March 22, 2005.
- [129]: Mahmoud Kiaei, Susanne Petri, Khatuna Kipiani, Gabrielle Gardian, Dong-Kug Choi, Junyu Chen, *et al.* **Thalidomide and Lenalidomide Extend Survival in a Transgenic Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis** The Journal of Neuroscience, March 1, 2006 ; 26(9):2467–2473; 2467.
- [130]: A. Chimirri, G. De Sarro, S. Quartarone, M. L. Barreca, R. Caruso, L. De Luca *et al.* **Search for noncompetitive 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic acid receptor (AMPA) antagonists: Synthesis, pharmacological properties, and computational studies** Pure Appl. Chem., Vol. 76, No. 5, pp. 931–939, 2004.
- [131]: L. Denes, G. Szilágyi, A. Gál and Z. Nagy, **Talampanel a non-competitive AMPA-antagonist attenuates caspase-3 dependent apoptosis in mouse brain after transient focal cerebral ischemia** Brain Research Bulletin 70 (2006) 260–262.
- [132]: John F. Howes and Cynthia Bell, **Talampanel** Neurotherapeutics, No. 1, 2007 126 Vol. 4, 126–129, January 2007, The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc.
- [133]: Stanisław J. Czuczwar, Renata Ferenc, Barbara Błaszczyk and Kinga K. Borowicz, **Neuroprotective effects of some newer and potential antiepileptic drugs** Neurotherapeutics, Journal of Pre-Clinical and Clinical Research NJPCCR June 2007, Vol 1, No 1, 001-005.
- [134]: Silvana Grasso, Maria Zappalà, Giovanna Postorino, Alessia Pellicanò, Nicola Micale, Carlo De Micheli, *et al.* **New 2,3-benzodiazepines as noncompetitive AMPA receptor antagonists** Neurotherapeutics, JPCCR,

- Vol 1, No 1, 001-005, pp158;127 # Elsevier Oxford Bioorganic Medical Chemistry letters Vol. 16 No 1; pp167-170; 2006.
- [135]: P. H. Gordon, C. Doorish, J. Montes, R. L. Mosley, B. Diamond, R. B. MacArthur, *et al.* **Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS** *Neurology* 2006;66;1117-1119.
- [136]: D. Ando, Y. Lee, H. Kim, and S. K. Spratt, **Potential Neuroregenerative Effects of Treatment With a Plasmid DNA Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Zinc Finger Protein Activator (SB-509) in Patients with Diabetic Neuropathy** Sangamo BioSciences, Richmond, CA 2007.
- [137]: Caroline Rouaux, Irina Panteleeva, Frederique Rene, Jose-Luis Gonzalez de Aguilar, Andoni Echaniz-Laguna, Luc Dupuis *et al.* **Sodium Valproate Exerts Neuroprotective Effects In Vivo through CREB-Binding Protein-Dependent Mechanisms But Does Not Improve Survival in an Amyotrophic Lateral Sclerosis Mouse Model** *The Journal of Neuroscience*, May 23, 2007; 27(21):5535–5545.
- [138]: Dale J. Lange, MD; Peregrine L. Murphy, MS, MDiv; Beverly Diamond, PhD; Vicki Appel, RN; Eugene C. Lai, MD, PhD; David S. Younger, MD *et al.* **Selegiline Is Ineffective in a Collaborative Double-blind, Placebo-Controlled Trial for Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis.** *Arch Neurol.* 1998;55:93-96.
- [139]: Jossan SS, Ekblom J, Gudjonsson O, Hagbarth KE, Aquilonius SM. **Double blind cross over trial with deprenyl in amyotrophic lateral sclerosis.** *J Neural Transm Suppl.* 1994;41:237-41.
- [140]: A. Czerniczyniec, J. Bustamante and S. Lores-Arnaiz **Improvement of mouse brain mitochondrial function after deprenyl treatment.** *Neuroscience*, Volume 144, Issue 2, 19 January 2007:685-693.
- [141]: Catherine Mytilineou, Efthimia Kototos Leonardi, Pheona Radcliffe, Esa H. Heinonen, Shan-Kuo Han, Peter Werner *et al.* **Deprenyl and Desmethylselegiline Protect Mesencephalic Neurons from Toxicity**

- Induced by Glutathione Depletion**¹, The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 284, no. 2; JPET 284:700–706, 1998.
- [142]: Tatton WG, Wadia JS, Ju WY, Chalmers-Redman RM, Tatton NA. **Deprenyl reduces neuronal apoptosis and facilitates neuronal outgrowth by altering protein synthesis without inhibiting monoamine oxidase**, 1996; 48:45-59, PMID: 8988461 PubMed.
- [143]: Tiina Suuronen, Petri Kolehmainen and Antero Salminen **Protective effect of Deprenyl against apoptosis induced by okadaic acid in cultured neuronal cells**. Biochemical Pharmacology, Volume 59, Issue 12, June 2000, Pages 1589-1595.
- [144]: EMEA 2008 **committee for orphan medicinal products public summary of positive opinion for orphan designation of Arimocloamol for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis** EMEA/COMP/225724/2008 draft London, 13 November 2008.
- [145]: D. H. Wessels MBChB, MBA, R. Grover FRCA, A. Frend PhD, S. Levene FRCPC and L. Potgieter PhD **A randomised, double blind, placebo controlled single ascending dose study of PYM50018, with an open label cross-over stage to assess food effect** Clinical Pharmacology & Therapeutics (2005) 77, P67–P67; doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.146.
- [146]: Dr. Richard Dixey **Interim results for the half year** ended February 29th 2004 phytopharm.com.
- [147]: R. Miller, W. Bradley, M. Cudkowicz, J. Hubble, V. Meininger, H. Mitsumoto *et al.* **Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS** Neurology 2007;69;776-784 DOI: 10.1212/01.wnl.0000269676.07319.09.
- [148]: G. Levy, MD, P. Kaufmann, MD, MSc, R. Buchsbaum, J. Montes, MA, PT, A. Barsdorf, MA, R. Arbing, MSc *et al.* **A two-stage design for a phase II clinical trial of coenzyme Q10 in ALS** Neurology 2006;66;660-663.
- [149]: Diether Lambrechts, Erik Storkebaum, Masafumi Morimoto, Jurgen Del-Favero, Frederik Desmet, Stefan L Marklund *et al.* **VEGF is a modifier of**

-
- amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death**, 2003 Nature Publishing Group.
- [150]: P.W.J. Van Vught, MSc; N.A. Sutedja, MD; J.H. Veldink, MD, PhD; B.P.C. Koeleman, PhD; G.J. Groeneveld, MD, PhD; C. Wijmenga, PhD *et al.* **Lack of association between VEGF polymorphisms and ALS in a Dutch population**, *Neurology* 2005;65;1643-1645.
- [151]: W. Chen, MD; M. Saeed, MD; H. Mao, MD, MS; N. Siddique, RN, MSN; L. Dellefave, MS; CGC; W.-Y. Hung, PhD *et al.* **Lack of association of VEGF promoter polymorphisms with sporadic ALS** *Neurology* 2006;67;508-510.
- [152]: Mimoun Azzouz,¹ Thanh Le,² Scott G. Ralph,¹ Fraser Wilkes,¹ Arthur H. Burghes,² Susan M. Kingsman,¹ Kyriacous A. Mitrophanous,¹ Nicholas D. Mazarakis. **VEGF Gene Therapy with Retrogradely Transported Lentivirus Prolongs Survival in Mouse ALS Model** *Neurology Molecular therapy* volume 9, Supplement 1, May 2004, the American society of gene therapy.
- [153]: Thomas A. Pearson, Teri A. Manolio, MD, PhD **How to Interpret a Genome-wide Association Study** *JAMA*. 2008;299 (11):1335-1344.
- [154]: Wulfram Gerstner, Andreas K. Kreiter, Henry Markram, and Andreas V. M. Herz, **Neural codes: Firing rates and beyond**, *National Academy of Science of USA*, 1997 November 25; 94(24): 12740–12741.

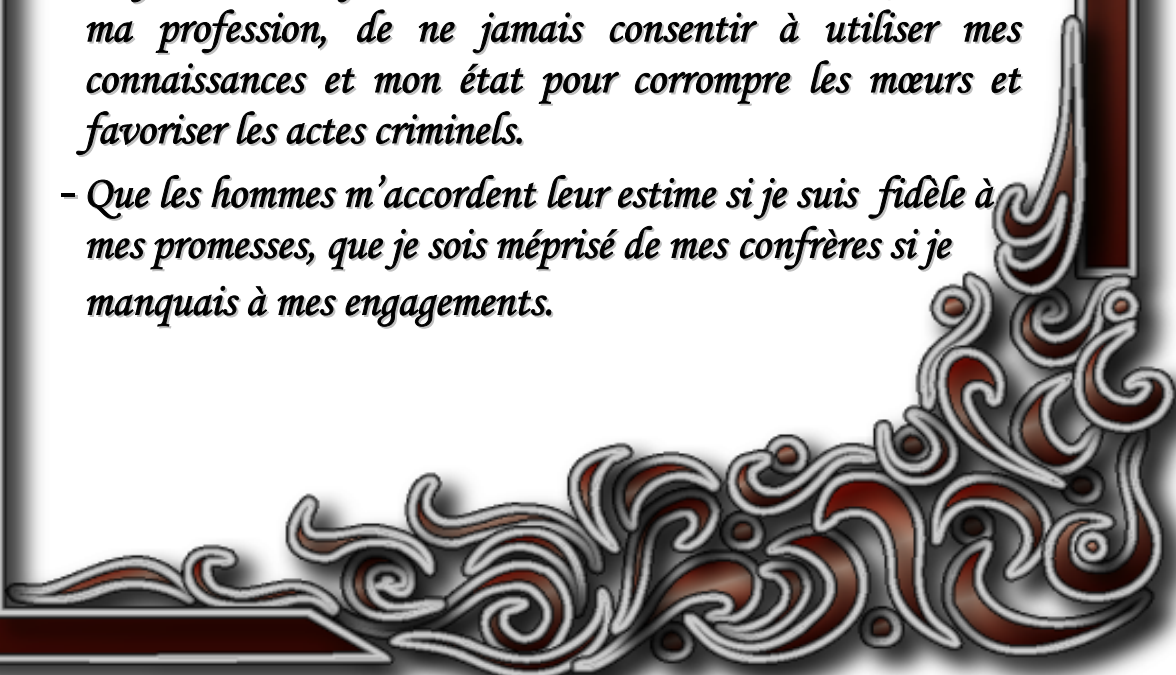
Serment de Galien

*Je jure en présence des maîtres
de cette faculté :*

Royaume du Maroc

Université Mohammed V - SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة
الرباط

قسم الصيدلي

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمتُ على أيديهم مبادئ مهنتي وأعرف لهم بالجميل وأبقر ذوماً وفيما لتعاليمهم.
- أن أزلول مهنتي بوزعٍ من ضميري إما فيه صالحُ الصحة العمومية، ولن أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالامتقانة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تُعمدُ إليّ أو التي قد أُكلمُ عليها أثناء القيام بمهامي، ولن لا أوفق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحصى بتقدير الناصر إن أنا تقيدتُ بمهودي، أو احتقرتُ من حُرفِ زملائي وزميلاتي إن أنا لم أفِ بالتزاماتي.

”والله على ما أقول شهيد“

