



Compte rendu du 15^{ème} symposium de l'International Alliance of ALS-MND, Toronto, 1-3 décembre 2007

Texte établi par P. Corcia et revu par V. Meininger au nom de la coordination nationale des centres de prise en charge des patients atteints de SLA.

Le 15^{ème} symposium de l'Alliance Internationale ALS-MND s'est tenu du 1 au 3 décembre 2007 à Toronto (Canada). Le programme de cette réunion était de grande qualité avec une forte représentation française au sein des présentations orales et affichées.

Il est difficile de faire un compte-rendu exhaustif de ce congrès et de rapporter tous les travaux présentés.

Ce compte-rendu est centré sur les communications qui nous semblent les plus importantes.

1) Données fondamentales

A) TDP-43 et SLA :

La protéine TDP-43 (ou TAR DNA-binding protein) est impliquée dans les processus de transcription, c'est-à-dire de copie des régions actives de l'ADN en ARN messager. C'est la lecture de cet ARN messager qui va permettre la synthèse des protéines. TDP-43, localisée dans les inclusions contenant des inclusions d'ubiquitine, est impliquée dans les processus de dégradation des protéines de type -43. Cette protéine a été identifiée initialement dans les formes de démences fronto-temporales non liées à Tau. Elle a été ensuite reconnue dans la SLA.

Maekawa et al (Londres) ont étudié cette protéine chez des patients présentant une forme sporadique de SLA (n=13), une forme familiale en rapport avec une mutation SOD1 (n=4) ou sans mutation SOD1 (n=2) et enfin chez 2 patients atteints d'une forme de l'île de Guam. Ces auteurs ont montré la présence d'un immunomarquage pour TDP-43 dans les formes sporadiques et les cas de l'île de Guam (qui sont des tauopathies) alors qu'ils n'ont pas pu mettre en évidence de marquage dans les formes familiales. Si le résultat obtenu sur les formes de l'île de Guam est corroboré par une autres présentation (Kokubo, Mie University, Japon), les résultats obtenus au sein des formes familiales divergent de ceux publiés précédemment par McKenzie et al (Ann Neurol 2007;61:427-434) qui soulignaient l'existence d'inclusions TDP-43 dans les neurones et les cellules de la glie des patients atteints de formes familiales sans mutation SOD1 alors que celles-ci sont absentes en présence de mutation SOD1.

Ces résultats soulèvent deux remarques : 1) Le processus de mort des neurones moteurs pourrait être différent dans les formes avec mutation SOD1 et dans les formes sporadiques ; 2) l'utilisation de modèles animaux porteurs de mutations SOD1 n'est peut être pas le meilleur modèle de SLA.

B) Biomarqueurs et SLA :

L'hétérogénéité de la maladie, l'importance de reconnaître la maladie plus tôt, la nécessité de mieux définir des sous groupes tant sur le plan évolutif que pour l'inclusion dans des essais thérapeutiques a conduit des équipes de plus en plus nombreuses à tenter d'individualiser des marqueurs moléculaires de la SLA.

Les méthodes utilisés sont nombreuses et font appel à des méthodes utilisant des technologies de pointe (Spectroscopie de masse, technique ELISA, spectro RMN). Les études portent sur des échantillons très variés (sang, liquide céphalo rachidien, urine, tissus). A ce jour plusieurs marqueurs ont été mis en évidence, différents d'un tissu à l'autre et d'un stade évolutif de la maladie à un autre.

Les protéines les mieux identifiées sont impliquées dans de nombreuses activités cellulaires (transport vésiculaire, adhésion cellulaire, inflammation) (Cudkowicz, Boston, USA ; Ryberg, Pittsburgh, USA ; Gelfi, Milan Italie ; Mitsumoto, New York, USA, van der Graaff, Amsterdam, Pays

Bas, An Pittsburgh, USA).

Toutefois, à ce jour, il n'existe pas encore de marqueurs diagnostiques fiables dans la SLA.

C) Microglie et SLA

La microglie représente 12% des cellules du système nerveux central et constitue la principale source de cellules immunocompétentes du SNC. Elles correspondent fonctionnellement aux macrophages des tissus périphériques et elles sont les premiers médiateurs de la neuro-inflammation. Au sein du SNC adulte, la microglie existe dans les conditions physiologiques sous la forme inactivée. L'une des hypothèses avancées dans la SLA est que l'activation microgliale entraînerait la synthèse de protéines pro-inflammatoires induisant le processus de mort neuronale. Cette hypothèse repose notamment sur la mise en évidence d'une augmentation de l'expression de molécules pro-inflammatoires (comme les cytokines) dans les régions cérébrales altérées et sur l'effet protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Toutefois, l'effet toxique ou éventuellement protecteur de la microglie reste encore débattu. En effet à la suite d'autres travaux portant sur d'autres modèles (comme la sclérose en plaques avec M. Schwartz), Streit (Gainesville, Floride, USA) a développé l'hypothèse d'un effet protecteur. En effet, au cours d'une section de nerf, l'activation microgliale favorise la régénérescence et la repousse axonale. Un autre argument important est l'existence d'une dégénérescence microgliale sur des coupes histologiques de cerveaux de sujets âgés suggérant le fait que la perte microgliale secondaire à un processus de dégénérescence entraîne une disparition de l'effet protecteur de la microglie, ce qui favoriserait le développement de la mort neuronale.

D) Hypermétabolisme et SLA :

La session sur le métabolisme a été marquée par deux interventions d'équipes françaises qui ont montré l'existence d'anomalies métaboliques chez les patients atteints de SLA.

JP Loeffler (INSERM, Strasbourg) a fait le point sur les résultats des travaux menés dans son laboratoire depuis plusieurs années. Les premiers résultats furent la mise en évidence chez la souris mutée SOD1 d'une diminution du tissu grasseux corrélée à une augmentation des dépenses énergétiques au repos. Ces résultats suggèrent l'existence d'apports énergétiques insuffisants chez ces animaux par ailleurs bien nourris entraînant une augmentation de la consommation des graisses stockées dans l'organisme. Cette hypothèse semble appuyée par la correction de la fonte du tissu gras lors de l'enrichissement de l'alimentation en graisse avec une augmentation conséquente des apports caloriques journaliers.

Par ailleurs, dans une étude rétrospective menée conjointement avec centre SLA de Paris sur le bilan lipidique des patients atteints de SLA, il ressort que les patients SLA ont plus fréquemment que la population générale des perturbations du bilan lipidique. D'autre part, un ratio LDL/HDL ("mauvais cholestérol/bon cholestérol") supérieur à 3 s'accompagne d'un allongement significatif de la durée de vie (12 mois). Dans la mesure où les graisses sont les plus gros fournisseurs énergétiques de l'organisme mais surtout du muscle, tous ces résultats plaident en faveur d'un trouble métabolique chez les patients SLA.

L'équipe du Professeur Camu (Centre SLA de Montpellier) a évalué dans une étude rétrospective les dépenses énergétiques des patients atteints de SLA avant que ne débute leur maladie en utilisant des abaques qui permettent d'estimer la consommation énergétique horaire occasionnée par une activité. Cette étude menée chez 51 patients et 40 contrôles montre que les dépenses énergétiques quotidiennes sont supérieures dans la SLA quelle que soit la tranche d'âge et le sexe des patients.

E) Hypoxie et SLA :

L'implication de l'hypoxie dans la mort des motoneurones est une des voies actuellement les plus étudiées dans la SLA. Les deux principaux facteurs sont VEGF (Vascular Endothelial Growth factor) et l'angiogénine (AGN).

VEGF et SLA :

Plusieurs groupes ont effectué des études génétiques d'association avec le VEGF. Les résultats sont contradictoires avec une association possible en Chine et en Irlande (Chen; Cronin), mais pas d'association dans la population polonaise (Tomik).

Ces résultats soulignent une fois de plus l'hétérogénéité des patients SLA et l'existence de particularités génétiques population-dépendantes.

AGN et SLA : Colombritta (Milan, Italie) a observé une association entre le gène de l'AGN et la SLA en Italie ce qui avait déjà été mis en évidence dans une population écossaise.

L'implication de l'angiogénine dans la SLA est corroborée par les résultats de travaux sur des modèles de motoneurons en culture dans un milieu enrichi en neuromédiateurs excitotoxiques dont les effets délétères sont modulés par l'ajout d'AGN dans le milieu de culture. De plus la prise quotidienne d'AGN s'accompagne d'un début plus tardif et d'une survie longue de la SLA dans un modèle de souris SOD1 (Kieran, Dublin, Ireland).

Enfin, le taux sanguin d'AGN est inférieur dans la SLA comparativement aux sujets contrôles. Toutefois, les concentrations d'AGN dans le LCR sont identiques chez les patients SLA et les sujets contrôles (Phukan, Dublin, Irlande).

F) Anomalies de conformation de la protéine SOD1 dans la SLA :

Les altérations de la conformation des protéines (misfolding) conduisent à la constitution d'agrégats protéiques qui représentent l'une des signatures histologiques de la SLA. Actuellement, le rôle exact de ces agrégats reste débattu dans la mesure où deux théories s'opposent : l'une en faveur d'un rôle toxique, l'autre en faveur d'un rôle protecteur de ces agrégats. Plusieurs présentations ont été consacrées à ce sujet.

Agar (Waltham, Massachusetts, USA) s'est intéressé aux effets des modifications constitutionnelles de SOD1 dans la SLA à partir d'algorithmes mathématiques capables de prédire l'effet d'une mutation sur ces processus de misfolding. Ils ont montré que des modifications de la stabilité thermodynamique de SOD1 avaient un impact sur le pronostic : en effet, cela expliquerait selon les auteurs en grande partie les différences de survie constatées chez les patients porteurs d'une mutation SOD1 ainsi que l'âge de début de la maladie qui dépendrait de la vitesse de formation des agrégats. Enfin les cellules les plus vulnérables (les motoneurons dans le cas de la SLA) sont celles dans lesquelles le processus d'agrégats protéiques est le plus important.

Chakrabarty (Toronto, Canada) a présenté un travail immunologique centré sur un anticorps qui reconnaît spécifiquement la SOD1 anormale, l'anticorps SEDI (SOD Exposed Dimere Interface). Cet anticorps reconnaît une cible antigénique de SOD1 qui est masquée lorsque la configuration de la protéine est normale et qui est exprimée en surface lorsque la protéine présente une configuration anormale. Cet anticorps a été étudié sur des coupes histologiques de 3 modèles de souris mutées SOD1 et sur des coupes de tissus provenant d'un patient porteur d'une mutation SOD1 A4V. Dans tous les cas l'anticorps reconnaissait la protéine anormale et l'intensité de fixation était majeure dans les motoneurons atteints (dans le cerveau et la moelle épinière) et absente dans les tissus non atteints. Un élément important de ce travail est la mise en évidence de ce processus de misfolding avant l'apparition de signes cliniques de la maladie.

Cette mise en évidence d'un anticorps identifiant les misfolding de SOD1 a conduit cette équipe à développer un travail cherchant à évaluer l'effet de la « vaccination » de souris mutées SOD1 par cet anticorps anti-SEDI. L'immunisation s'est faite par injection intra péritonéale à l'âge de 6 semaines. Chez les « souris vaccinées », l'âge de début était retardé et la durée d'évolution augmentée. Sur le plan clinique la progression du déficit moteur était ralentie et la perte des motoneurons diminuées. Ces résultats doivent être bien évidemment confirmés avant d'envisager tout traitement de ce type chez l'homme.

G) Anomalies mitochondriales et SLA.

Les mécanismes pathogènes de la SOD mutée sur la fonction mitochondriale ont été analysés par Pedrini et Pasinelli (Philadelphie, USA) en étudiant in vitro des mitochondries isolées à partir de différents tissus et incubées avec diverses formes de SOD1 [monomère (1 molécule SOD1), dimère (2 molécules SOD1 liées entre elles, oligomères (plusieurs molécules SOD1) ou SOD mutée]. La protéine SOD1 mutée est la seule capable d'entraîner des lésions mitochondriales. Ce travail conforte l'hypothèse selon laquelle la protéine SOD mutée dont la configuration spatiale est altérée peut se lier avec des protéines toxiques pour la mitochondrie à la différence de la protéine normale. BNIP3 est une protéine mitochondriale qui intervient dans la voie de l'apoptose lors d'une situation de stress oxydatif. Zhan et al (Manitoba, Canada) ont montré, dans un modèle de souris SOD1, que l'expression de BNIP3 est nulle chez les animaux sains et que chez la souris SOD, elle augmentait dès le début de la SLA, cette activation étant spécifique des motoneurons. En conclusion, le rôle de la mitochondrie dans les phénomènes d'apoptose ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques en neuroprotection.

H) Génétique dans la SLA :

Etudes d'association :

- Le gène HFE, gène de l'hémochromatose, semble être un facteur de susceptibilité de la SLA. Mitchell (Pennsylvanie, USA) s'est intéressé à l'effet des polymorphismes du gène HFE sur le métabolisme du glutamate. Il existe deux polymorphismes principaux du gène HFE (H63D, aspartine au lieu d'une histidine en position 63 sur l'ARN messager) et C282Y, Tyrosine au lieu d'une cystéine en position 282 sur l'ARN messager). En fonction du polymorphisme HFE, la sécrétion et le transport du glutamate sont différents avec une augmentation de 31% de la sécrétion de glutamate et une diminution de 50% du transport chez les sujets ayant une aspartine en position 63 comparativement aux sujets normaux. Ceci suggère qu'il faudrait adapter la prise en charge thérapeutique en fonction du patrimoine génétique.

- Le gène de la paraoxonase (PON). La paraoxonase est une enzyme qui permet de métaboliser les insecticides contenant des organophosphorés. Dans une étude d'association (Valdmanis, Canada, Montréal) menée au sein de population canadienne, française et suédoise de SLA, il ressort qu'il n'y a pas d'association significative au sein de la population globale, mais que cette association existe dans les sous-groupes de patients canadiens et suédois (moins hétérogène que la population française). L'équipe de Boston (Wills) a mesuré l'activité enzymatique de PON dans la SLA. Si ces auteurs objectivent une association juste significative entre un variant du gène PON et la survie, ils ne mettent pas en évidence de diminution d'activité enzymatique. Ce résultat laisse penser que l'influence du gène PON dans la SLA ne serait pas liée à une diminution de l'activité enzymatique. Une des explications possibles est que l'association PON/SLA témoigne non pas de l'action du gène PON dans le processus de mort neuronale mais d'un autre gène à proximité du gène PON et délétère pour le motoneurone. Ce gène serait transmis avec le variant du gène PON ce qui expliquerait l'association mise en évidence, c'est le déséquilibre de liaison.

- D'autres gènes ont été étudiés comme ELP3 (Tripath, Londres, Grande Bretagne) Chromogranine A et B (Valdmanis, Montréal, Canada) qui apparaissent comme des gènes de susceptibilité potentiels pour lesquels des études complémentaires sont nécessaires avant de porter toute conclusion.

Genome wide analysis (GWA) et SLA :

Le genome wide screening ou dépistage génomique correspond à une analyse sans à priori de l'ensemble du génome à la recherche d'une ou plusieurs régions potentiellement porteuses de gènes de susceptibilité d'une maladie. Cette méthode est totalement différente des études d'association qui s'intéressent elles uniquement à montrer l'existence d'une relation entre un variant d'un gène prédéfini et une maladie.

A ce jour plusieurs études de ce type ont été réalisées dans la SLA. Une d'entre elles a été présentée lors de ce symposium, mais aucune conclusion ne peut en être tirée dans la mesure où aucun résultat n'a été confirmé par une deuxième étude (Van Es ; Utrecht, Pays Bas).

SLA-DFT

Un modèle de souris transgénique SLA-DFT (P301L tau) a été développé. Ses caractéristiques cliniques sont similaires à celles des modèles de souris SOD1. Wiedau-Pazos (Los Angeles, USA) a étudié le nombre d'unités motrices dans ce modèle en complétant l'étude neurophysiologique par une étude immunohistochimique à la recherche de protéines tau et de formations neurofibrillaires. La présence d'agrégats apparaît dès le 4^e mois alors que la perte motoneuronale est plus tardive (9^e mois). La perte d'unités motrices, symptomatique à 12 mois, est contemporaine de la perte de poids. Ces résultats suggèrent que l'étude du nombre d'unités motrices est un marqueur fiable de l'atteinte des motoneurone dans ce modèle.

Sclérose Latérale Primitive : SLP

La sclérose latérale primitive (SLP) est une forme plus rare de maladies du motoneurone caractérisée par une atteinte isolée du neurone moteur central alors que la SLA affecte le neurone moteur central et périphérique.

Trois présentations ont apporté une vision nouvelle de cette pathologie. Grace (London, Ontario, Canada) a comparé les patients atteints de SLP à des patients atteints de SLA sur le plan neuropsychologique. Chez les patients SLP, il existe de troubles cognitifs dans le tiers des cas et des troubles du comportement dans la moitié des cas, ce qui est similaire en fréquence à ce que l'on observe dans la population SLA. Hu (Rochester, USA) a comparé l'évolution des patients SLP à celle des patients SLA avec une atteinte prédominante du NMC: si l'âge de début est plus précoce dans la SLP (44 ans au lieu de 54 ans), le pronostic entre ces deux formes est identique. Ces deux

travaux suggèrent qu'il existe un continuum entre la SLA et la SLP ce qui est toujours débattu. Dupré (Laval, Québec) a rapporté une famille dans laquelle 8 cas de SLP avaient été diagnostiqués, ce qui suggère l'existence de formes familiales de SLP alors que l'on considérait cette pathologie comme uniquement sporadique. L'étude de tout le génome était en cours dans cette famille pour déterminer la région génétique liée à cette pathologie. Cette recherche pourra probablement faire avancer nos connaissances sur la physiopathologie de la SLP.

2) Données cliniques

A) Respiration et SLA :

L'hypoventilation nocturne est un facteur prédictif d'insuffisance respiratoire précédant la survenue des signes d'insuffisance respiratoire. Dans la mesure où la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) permet de la corriger, il est important de pouvoir dépister le plus tôt possible l'existence de ce trouble. Winhammar et al (Royal North Shore Hospital, Sydney) ont montré que 50% des patients présentant des signes d'hypoventilation avaient des EFR normales, ce qui confirme la supériorité des explorations nocturnes sur les EFR dans le dépistage d'une dysfonction diaphragmatique.

Une autre exploration, le SNIF test, est très utile car elle peut être réalisée chez des patients bulbaires même à des stades avancés (Kamide, Kanagawa, Japon).

Actuellement, le recours à une VNI est préconisé dès que la capacité vitale forcée (CVF) chute en dessous de 50%. Toutefois, l'impact majeur de la VNI sur la survie pose la question d'une initiation plus précoce. Heiman-Patterson (USA) a évalué l'acceptation et la tolérance d'une VNI mise en place chez des patients dont la CVF > 80%. Ils ont comparé ces paramètres à ceux d'un groupe de patients pour qui la VNI a été proposée lorsque la CVF < 50%. Dans le groupe de patients ventilés précocement, la tolérance et l'acceptation apparaissent satisfaisantes puisque les patients utilisaient leur VNI au moins 4 heures/j. Une forte motivation et un niveau culturel élevé favorisait la bonne acceptation. Ce résultat devrait conduire à mettre en place un essai sur une plus grande population dans le but d'évaluer l'impact sur la survie d'une VNI précoce (tout en sachant qu'un tel essai a été proposé il y a plus de trois ans par le groupe SLA de la Société de Pneumologie de Langue Française, et qu'il s'est heurté à des difficultés majeures d'acceptation de la part des patients).

B) Gastrostomie et SLA :

Le Professeur Clavelou (Centre SLA de Clermont Ferrand) a présenté les premiers résultats du PHRC national qu'il avait coordonné avec le Pr Couratier (Centre SLA de Limoges) sur l'impact de la gastrostomie sur la qualité de vie. Cette étude prospective multicentrique à laquelle tous les centres SLA français ont participé a permis d'inclure presque 400 patients évalués trimestriellement dans le cadre du suivi multidisciplinaire habituel. Les conclusions préliminaires font état d'un effet transitoire sur la qualité de vie du recours à la gastrostomie et de l'intérêt d'une mise en place précoce, c'est-à-dire avant 10% de perte de poids/ poids initial.

C) Nutrition parentérale et SLA :

A Verschueren a rapporté l'expérience du Centre SLA de Marseille sur l'intérêt et la tolérance d'une ré-alimentation IV par PAC faite chez les patients qui refusent ou qui ne peuvent plus bénéficier d'une gastrostomie. 11/13 patients ont observé une stabilisation de leur poids, les deux autres ont pris du poids. Il faut souligner deux effets indésirables notables : un hématome de paroi et une infection bactérienne. L'effet sur la survie semble similaire à celui de la gastrostomie lorsqu'elle est réalisée chez des patients de gravité identique. En conclusion, la nutrition parentérale est une alternative intéressante à la gastrostomie.

D) Neurophysiologie :

Vucic et al (Sidney, Australie), ont évalué la valeur prédictive des potentiels évoqués moteurs (PEM) dans le diagnostic de SLA. Pour cela ils ont réalisé des PEM chez 17 individus asymptomatiques issus de familles de patients SLA. Chez 3 sujets qui ont développé secondairement une SLA existaient des anomalies lors de la stimulation magnétique. En conclusion, les signes neurophysiologiques précèdent la survenue des signes cliniques. La mise en évidence d'une hyperexcitabilité corticale chez un parent d'un patient SLA pourrait permettre un dépistage à un stade infraclinique de la SLA.

Sur le plan électroneuromyographique (ENMG) (Guttierrez, Dublin, Irlande), aux stades initiaux de la maladie il existe plus fréquemment une atteinte neurogène débutant aux extrémités. En effet, les signes de dénervation sont plus marqués et plus fréquents dans les muscles des mains que dans ceux des ceintures. Ces données sont corroborées par l'ALSFRS qui objective une atteinte plus marquée des items qui évaluent les performances motrices des mains. Ce travail confirme les conclusions de travaux antérieurs suggérant une vulnérabilité différentielle des motoneurones.

E) Traitement et SLA :

- Les cellules souches dans la SLA :

Le Pr Van den Berg (Utrecht) a été chargé par le consortium européen de l'étude du devenir des patients ayant eu un traitement par cellules souches en Chine. Les résultats montrent qu'il n'y a aucun argument clinique et évolutif en faveur de cette approche d'injection de cellules souches.

- La minocycline :

La minocycline a été essayé sur des modèles animaux et chez l'homme du fait de son action sur la microglie. Le Pr Gordon (New York, USA) a rapporté les résultats d'une étude multicentrique d'efficacité de la minocycline à la posologie quotidienne de 400 mg chez des patients atteints de SLA. Cette étude a montré un effet négatif significatif du produit sur l'échelle fonctionnelle dite ALSFRS alors que la comparaison des autres paramètres (testing, capacité vitale et survie) n'a pas montré de différences. L'une des questions importantes de ce résultat est l'hypothèse d'un effet potentiellement délétère dû à une posologie excessive.

- Protocole TROPHOS :

A Verschueren (Centre SLA de Marseille) a présenté les résultats de l'étude de tolérance du Trophos (TRO19622) effectuée à Marseille et Paris. Cette molécule a démontré sur des modèles de culture et chez l'animal un effet positif sur la survie du motoneurone et sur la régénération nerveuse. Cette étude de dose réalisée en double aveugle contre placebo sur 36 patients SLA répartis en 3 groupes (124, 250 et 500 mg/j de TRO19622), tous les patients recevant du riluzole. Les trois doses étaient bien tolérées sur la période de l'étude qui était d'un mois. La concentration maximale était obtenue dans les groupes traités par 250 et 500 mg/j.

- Hypersalivation et SLA :

Radiothérapie des glandes salivaires :

La radiothérapie des glandes salivaires semble une alternative intéressante au traitement de l'hypersalivation lors d'un échec des traitements conventionnels. L'équipe de Clermont -Ferrand (N Guy) a rapporté un travail mené chez 14 patients SLA traités par irradiation des glandes parotides et sous-maxillaires. Deux patients n'ont pas reçu la totalité du traitement en raison d'effets secondaires. 57% des patients étaient satisfaits après 3 mois de recul. Les auteurs conseillent une irradiation de 20 Gy délivrés en 5 séances.

Toxine botulique:

20 patients présentant une hypersalivation réfractaire à tous les traitements ont été inclus dans une étude en double aveugle contre placebo évaluant l'effet de la toxine botulique dans cette indication (Jackson, San Antonio, Texas). La première évaluation faite deux semaines après l'injection constatait une impression d'amélioration chez 82% des patients traités contre 35% dans le groupe placebo. Cette impression favorable était retrouvée après 12 semaines. La toxine botulique apparaît comme une alternative intéressante. Un PHRC évaluant l'effet de la toxine dans l'hypersalivation devrait être mis en place au sein des centres SLA en France.

- Nouvelles voies de recherche thérapeutiques :

Plusieurs molécules ont fait l'objet d'études de tolérance ou d'efficacité dans de petits groupes de patients.

Tout d'abord, l'acide valproïque, essayé en raison de son action stimulante sur la production de la protéine SMN, a été évaluée en association au riluzole (add-on therapy) dans la SLA (n=163 patients). Il n'y avait pas de différence sur la survie et sur la vitesse de progression du handicap entre les groupes (Piepers, Utrecht, Pays-Bas).

La thalidomide qui présente des propriétés anti-inflammatoires et un effet positif sur des modèles de souris SOD1 a également été proposée en add-on therapy. Compte tenu d'effets cardio toxiques importants (50% de patients traités souffraient d'une bradycardie), il semble déraisonnable d'envisager la poursuite des essais thérapeutiques avec cette molécule (Meyer, Berlin, Allemagne).

Les statines doivent être évitées dans la SLA. En effet, la pente d'évolution du handicap moteur et l'existence de crampes plus importantes et plus sévères ont été signalées dans le groupe traité par

statines (Zinman, Toronto, Canada).

Concernant la créatine, Dibernardo (Boston, USA) a effectué une méta-analyse des 3 études sur l'effet de la créatine dans la SLA. Ceci a concerné environ 190 patients dans chaque groupe (traité, non traité). La posologie était différente (5g/j dans 2 études et 10 g/j dans une étude). Bien qu'il ressorte de cette analyse une tendance en faveur d'un effet de la créatine, la différence n'atteint pas le seuil de significativité. Il faut donc rester réservé sur l'efficacité de la créatine dans la SLA.

La rasagiline est une molécule prescrite dans la maladie de Parkinson et essayé dans la SLA en raison de ses propriétés neuroprotectrices notamment. Drory (Tel Aviv, Israel) a étudié la tolérance et l'efficacité de ce traitement chez 13 patients atteints de SLA et traités par 2 mg/j de rasagiline en association au rilutek. Par rapport aux patients traités uniquement par le riluzole, la pente d'évolution du handicap était ralentie dans le groupe rasagiline sans qu'il n'y ait d'effet sur le testing musculaire. Bien qu'il soit trop tôt pour conclure formellement, ce travail doit être poursuivi sur des groupes de patients plus importants.

Myogane : Une nouvelle piste thérapeutique :

Le Myogane (PYM500018) (Laboratoire Phytopharma) est un inducteur des facteurs neurotrophiques : il permet d'augmenter et de favoriser la synthèse de ces facteurs indispensables à la viabilité des motoneurones. L'équipe de Cashman (Cambridge, UK) a étudié l'effet de cette molécule dans un modèle animal de souris SOD1 en prise orale quotidienne. Chez les animaux traités, la maladie débutait plus tardivement et la durée d'évolution était allongée. Une étude de tolérance de phase Ib a été réalisée chez l'individu sain : il ne semble pas y avoir de problème de tolérance. Des travaux complémentaires sont indispensables avant de tirer toute conclusion.