



**Compte-rendu du 19<sup>e</sup> congrès mondial sur la SLA  
Birmingham - novembre 2008  
par P Corcia et V Meininger**

Le XIXe congrès mondial sur les maladies du motoneurone s'est tenu à Birmingham, la ville qui a vu naître il y a bientôt 20 ans les premiers congrès SLA. Il est une nouvelle fois impossible de rapporter tout ce qui a été présenté. Nous avons donc fait le choix de mettre en avant les faits qui nous semblent le plus représentatif de ces trois jours de symposium dans le nord de la Grande Bretagne.

**Phenotype des maladies du motoneurone.**

Bien que le diagnostic de SLA semble reposer sur des critères cliniques et un profil évolutif caractéristiques, les faux positifs de SLA restent de l'ordre de 8%. Les situations les plus difficiles restent celles des formes débutant avant 40 ans, les atteintes bulbaires car l'ENMG peut rester normal malgré l'existence de symptômes traduisant l'atteinte des motoneurons. La réalisation d'une imagerie médullaire est importante dans la mesure où la myélopathie cervicale représenterait un nombre significatif des erreurs diagnostiques. Une origine rétrovirale doit être recherchée notamment en présence d'une forme rapidement évolutive, d'un âge de début précoce ou bien d'un LCR inflammatoire. En cas de confirmation diagnostique d'infection par le virus HIV et l'initiation d'un traitement anti-rétroviral peut conduire à une régression des signes moteurs chez certains patients (K Talbot, Oxford, Grande Bretagne).

**Flail arm syndrome-Flail leg syndromes :**

Le flail arm syndrome (FAS) et le flail leg syndrome (FLS) sont deux formes de maladies du neurone moteur ont été décrites il y a presque 100 ans par Vulpian et Pierre Marie respectivement. Ces auteurs les avaient dénommées formes scapulo-humérale et formes pseudo-polynévritiques de Patrikios respectivement. Ce travail collaboratif anglo-australien avait pour objectif de préciser le phénotype de ces deux formes particulières de SLA. FAS et FLS se caractérisent cliniquement par une atteinte du neurone moteur périphérique initiale touchant la ceinture scapulaire et la partie distale des membres inférieurs. Ces formes représentent 11% et entre 3-6% des tableaux d'affections du neurone moteur suivis dans ces deux centres. Le FAS se caractérise par une prédominance masculine franche avec un sex ratio de 4/1 alors que le FLS a un sex ratio de 1. L'âge de début est discrètement plus tardif dans le FAS (57 ans contre 55 ans). La médiane de survie est de 61 mois et de 70 mois respectivement. Il faut enfin souligner un plus grand pourcentage de patients FAS ou FLS dont la survie dépasse 5 ans comparativement à ce qui est noté dans la SLA. Une explication avancée pour expliquer cette plus lente évolution est la plus lente diffusion de l'atteinte motrice du territoire initial à un second territoire (L Wijesekera, Londres, Grande Bretagne).

**Sclérose Latérale Primitive :**

La sclérose latérale primitive (SLP) se caractérise par une atteinte limitée du neurone moteur central (NMc) et un respect du neurone moteur périphérique. Le problème est de porter le diagnostic de SLA devant une atteinte limitée au NMc compte tenu du profil évolutif péjoratif de la SLA au contraire de celui de la SLP. Paul Gordon (PH Gordon, New York, USA) a rapporté le résultat d'une étude rétrospective menée au Columbia Institute de New York sur 21 patients présentant une atteinte du NMc isolée ou prédominante. Ce travail montre qu'il faut 4 ans de suivi après le début des troubles avant de pouvoir exclure une évolution vers une SLA dans une telle situation. Il faut également souligner que certains éléments notés lors de l'examen initial peuvent orienter plutôt vers une SLP : en effet, l'âge de début est plus précoce (50.36 ans contre 61.4 ans), un début bulbaire plus exceptionnel (11% contre 20%), le score de l'ALSFRSr meilleur (38.5 contre 30.8), le testing est moins déficitaire (score >4 dans tous les muscles alors que le testing est <4 dans la SLA dans le muscle le plus déficitaire) et l'existence d'une perte de poids nettement moins fréquente.

**Génétique et SLA :**

*Genome screening dans la SLA:*

Le genome screening permet une étude de l'ensemble du génome humain grâce à des puces rendant possible l'analyse de plusieurs centaines de milliers de polymorphismes. Ce type d'analyse a conduit à plusieurs publications dont les résultats sont différents selon l'origine des patients. En effet, ce type d'étude

implique l'utilisation de l'ADN de plusieurs milliers de patients ce qui n'est pas possible à l'échelle d'un pays mais uniquement à l'échelle internationale : cela contraint d'associer dans une même étude des patients originaires de pays différentes mais aussi de continents différents. Cette large diversité ethnique est souvent responsable d'une « dilution » des gènes potentiels.

Plusieurs autres études en génome wide screening ont été réalisées dans la SLA. L'un des ces travaux a mis en évidence une association entre la SLA et des polymorphismes du gène DPP6 (van Es, 2008). Ce travail avait pour objectif de confirmer les résultats de cette analyse sur une population anglo-italienne de SLA sporadique. 1480 patients SLA (980 Italiens et 500 Anglais) ont été inclus dans cette étude d'association. Aucune association n'a été objectivée entre la SLA et le polymorphisme choisi (rs10260404). Il n'y avait de plus aucune relation entre l'âge de début et ce polymorphisme. Ce résultat souligne l'hétérogénéité génétique dans la SLA parmi les populations européennes (Fogh, King's College, Londres).

#### *SLA chez les enfants d'une forme conjugale de SLA :*

Une étude française avait rapporté en 2003 (Corcia et al, 2003), une série de 9 couples dont les deux conjoints avaient développés une SLA. N Pageot a rapporté lors de ce congrès l'histoire d'un homme de 53 ans dont le père et la mère ont tous les deux développés une SLA (couple n°3 de la série). Il était issu d'une fratrie de 2 garçons et deux filles. L'étude du gène SOD1 était négative. Il s'agit du premier trio (père-mère-enfant) de SLA rapporté. Ce type de cas peut argumenter l'hypothèse environnementale dans la SLA.

Il semble donc intéressant de suivre cliniquement les enfants dont les deux parents ont développés une SLA (N Pageot, Montpellier, France).

#### *Formes familiales respiratoires de SLA :*

Les formes familiales de SLA avec mutation SOD1 représentent 10-15% des formes familiales de SLA. Habituellement, les cas de SLA familiaux ont un phénotype différent tant par leur site de début que par leur évolution. Ce poster signalait le cas d'une famille dans laquelle trois cas de SLA ont été identifiés : il s'agissait d'une mère, d'un de ses fils et de l'un de ses frères. Tous les trois ont présenté une forme qui a débuté par des troubles respiratoires. Cette observation souligne deux éléments : 1) les formes à début respiratoire sont souvent diagnostiquées avec retard : en effet, le cas de la mère et de son frère ont été diagnostiqués à la phase terminale. 2) les formes familiales peuvent toutes avoir un début respiratoire (P Corcia, Tours, France).

#### *Gène de l'angiogénine et SLA :*

Le gène de l'angiogénine est un des facteurs de risque de la SLA sporadique et familiale : les formes familiales avec mutations AGN définissent les SLAF de type 9. L'équipe de Tours (J Praline) a rapporté les résultats de leur étude d'association réalisée sur une population française de 855 SLA sporadiques. Bien qu'il n'y ait pas d'association entre le polymorphisme de l'AGN étudié et la SLA, il existait cependant chez 3 patients une mutation AGN ; parmi ceux-ci, un portait une mutation jamais décrite jusque là. Ce travail soulignait donc l'implication du gène AGN dans la SLA sporadique en France. L'équipe de L van den Berghe a également rapporté une famille néerlandaise dans laquelle il existait une co-ségrégation (seuls les patients présentaient la mutation alors que celle-ci était absente chez les sujets sains) entre la présence d'une mutation AGN et la survenue de la SLA. Il s'agissait d'une nouvelle mutation K171. Cette mutation était également présente chez un membre de la famille considéré pendant les 5 premières années de sa maladie comme porteur d'une maladie de Parkinson avant que n'apparaisse des troubles du comportement de type démence fronto-temporale. Ce travail confirme le caractère causal de l'AGN dans la SLA familiale et pose également la question de l'implication de ce gène dans la maladie de Parkinson (van ES, Utrecht).

#### **Thérapeutique et SLA:**

Plusieurs résultats d'essais cliniques ont été rapportés lors de ce congrès. M Weber de St Gallen a fait état des résultats de son étude concernant l'effet du cannabis (Delta-9-tetrahydrocannabinol) en prise orale sur les crampes. Cette étude a été conduite en raison d'un effet positif sur la souris dans des modèles animal de souris et du retrait par la FDA de l'autorisation de prescription de l'Hexaquine® pour des crampes.

Le cannabis était prescrit oralement à la posologie de 5 mgx2/J. L'évaluation portait sur 3 paramètres : l'effet sur les crampes, l'effet sur les fasciculations et à partir d'une échelle visuelle analogique (VAS).

27 patients étaient inclus dans cet essai en cross-over (tous les patients recevaient le traitement ou le placebo pendant une période de 2 semaines puis ne prenaient aucun traitement pendant les 2 semaines suivantes (période de wash-out) avant de recevoir l'autre molécule (le placebo ou le cannabinoïde).

Cette étude a montré la bonne tolérance clinique et biologique du cannabis à cette posologie. Il faut enfin signaler que ¾ des patients pensaient pouvoir déterminer la période pendant laquelle ils avaient pris le cannabis en raison d'une diminution des crampes. Une analyse statistique n'objectivait aucune différence significative. Il est possible que l'effet du cannabis ait été retardé chez certains patients qui en ressentaient l'effet bien après l'arrêt de la prescription (M Weber, St Gallen, Suisse).

### *IGF1 dans la SLA :*

Un nouvel essai en double aveugle contre placebo a été mené aux USA sur l'efficacité de l'IGF1. Ceci a été proposé à la suite des divergences de résultats dans les deux principales études sur l'IGF1 dans la SLA : si l'étude américaine avait objectivé une tendance statistique en faveur du traitement, en revanche l'étude européenne ne concluait pas à l'existence d'un effet thérapeutique. Une nouvelle étude a donc été coordonnée par DJ Sorenson (Mayo Clinic, Rochester, USA) dans une population de 330 SLA traités par placebo ou bien IGF1 à la posologie de 0.05 mg/kg deux fois/jour en sous-cutané pendant une période de 2 ans.

Les critères d'évaluation étaient la vitesse de progression du déficit moteur et les objectifs secondaires étaient de déterminer si l'IGF1 avait un effet sur la survie et sur la pente de détérioration fonctionnelle mesurée à partir de l'ALSFRSr.

Dans le groupe traité, la vitesse de progression du déficit était de 0.44 point/mois contre 0.39 dans le groupe placebo ( $p=0.716$ ). Il n'y avait aucune différence sur la survie ( $p=0.41$ ) ni sur la vitesse de progression du handicap mesurée par l'ALSFRSr ( $p=0.31$ ).

Une nouvelle fois, il n'a pas été montré d'effet de l'IGF1 dans la SLA tant sur la survie que sur l'état fonctionnel évalué par le testing MMT (Manual Muscle Testing) et l'ALSFRSr (ALS Functional rating Scale revisited). Il faut noter une plus grande fréquence d'hypoglycémie dans le groupe IGF1 ainsi qu'une plus grande incidence d'évènements thrombotiques qui n'atteignait pas le seuil statistique de significativité entre les deux groupes (Sorenson et al, Mayo Clinic, Rochester).

### *Lithium et SLA :*

C Bendotti a présenté lors de la réunion du groupe européen les résultats de ses travaux sur l'animale concernant l'effet du lithium. L'objectif fixé par C Bendotti était de confirmer les résultats publiés par l'équipe de Fornai sur l'effet chez l'animal du lithium. Bien qu'elle ait respecté la même méthodologie sur deux souches de souris SOD1 G93A traitées par 1 mEq/kg de lithium dès le 75<sup>e</sup> jour (c'est-à-dire avant l'apparition des premiers symptômes), C Bendotti n'a pu confirmer les résultats précédents. L'hypothèse d'un biais entre les deux études lié au sexe différent des souris étudiées est soulevée (C Bendotti, Milan, Italie).

### *Co-enzyme Q10 dans la SLA :*

Le co-enzyme Q10 est un co-facteur mitochondrial ayant des effets anti-oxydants également. Compte tenu de l'existence d'une perturbation du fonctionnement mitochondrial et de l'importance du stress oxydatif dans les processus de mort du neurone moteur, le CoQ10 apparaissait comme un traitement potentiel intéressant dans la SLA.

Une étude de phase II, en double aveugle contre placebo a été menée aux USA. 150 patients ont été inclus et répartis en deux groupes (CoQ10 2700 mg/J ou placebo). La posologie de CoQ10 avait été fixée à partir des résultats de l'étude précédente réalisée sur 70 patients dont l'objectif était de déterminer la dose optimale de CoQ10. Pour cette étude deux posologies ont été comparées : 1800 mg/J vs 2700 mg/J. La posologie de 2700 mg/J a été retenue pour la seconde partie de cette étude.

Il n'y a aucun effet statistique du CoQ10 par rapport au placebo. Il faut également souligner qu'1/3 des patients n'étaient pas traités par riluzole. Les auteurs ne jugent pas utile de mettre en place une étude de phase III compte-tenu de ces résultats (P Kaufmann, Columbia Institute, New-York).

### *Pyriméthamine dans la SLAF avec mutation SOD1 :*

Les SLA familiales avec mutation SOD1 représentent 3% des SLA. L'inhibition de l'expression de la SOD1 mutée prévient le développement de la SLA dans les modèles animaux. Dans ces mêmes modèles, l'augmentation ou la diminution du nombre de gènes SOD1 mutés modifient la vitesse de progression de la SLA. Ces résultats laissent supposer que la réduction du niveau d'expression de la SOD1 puisse être une voie thérapeutique dans la SLA humaine avec mutation SOD1.

La pyriméthamine, prescrite habituellement dans le paludisme et la toxoplasmose, possède également des effets sur le niveau d'expression de la SOD1 : en effet, la prescription de pyriméthamine réduit le taux de la SOD1 dans le SNC et aussi dans les lymphocytes circulants dans des modèles de souris G93A.

7 patients présentant une SLA définie ont été inclus dans cette étude en ouvert réalisée sur une période de 18 semaines et traités par 10mg/J. 4 mutations SOD1 étaient identifiées dans cette population : 2 D90A, 2 A4V, 2L144F, 1N65S.

Deux patients n'ont pas fini l'étude en raison d'une intolérance. Aucun effet de la pyriméthamine n'était constaté chez les patients porteurs d'une mutation A4V. Par contre, chez les autres patients, il existait une diminution de 30 à 60% du niveau d'expression de la SOD1 sans que cela n'ait d'effet sur la pente d'évolution de la maladie évaluée à partir des échelles AALS (Appel ALS) score, ALSFRS, MQOL (Multidimensional Quality of Life) questionnaire.

En ce qui concerne les patients avec mutation A4V, la prise de pyriméthamine a aggravé le profil évolutif. Il

semble nécessaire de réaliser cette étude sur une plus grande population avec un plus large spectre de mutations SOD1 pour préciser s'il existe un effet et si cet effet est mutation dépendant (D Lange, Mount Sinai, New York).

#### *Memantine et SLA :*

La mémantine est prescrit actuellement dans la maladie d'Alzheimer. Dans la mesure où cette molécule a une action antagoniste non compétitive sur les récepteurs NMDA qui sont sensibles au glutamate et qu'il existe dans la SLA une augmentation de la protéine Tau dont la concentration dans le LCS semble corrélée à la vitesse de progression, une étude de phase II réalisée en ouvert chez 20 patients présentant une SLA définie a été initiée. Ces 20 patients recevaient du riluzole (100 mg/J) et de la mémantine (20 mg/J) pendant 18 mois. Le critère primaire était la pente de progression de l'ALSFRS<sub>r</sub> et le critère secondaire le taux dans le LCS de la protéine Tau. Bien que cette étude ne soit pas arrivée à son terme, les auteurs ont présenté des résultats intermédiaires, il semble exister une diminution de la pente de progression de l'ALSFRS<sub>r</sub> et une régression du taux de la protéine Tau avec une évolution plus lente chez les patients ayant normalisé le tau de la protéine Tau dans le LCS. Ces résultats doivent avant tout être confirmés par l'analyse terminale. Par contre, les auteurs soulignent l'intérêt du dosage de Tau tous les 6 mois chez les patients SLA comme marqueur d'efficacité du traitement. (T Levine, Phoenix, USA).

#### *Thalidomide et SLA :*

L'utilisation de la thalidomide dans la SLA repose sur deux événements : 1) l'augmentation de la cytokine TNF- potentiellement toxique sur le neurone moteur et 2) l'effet anti- TNF- de la thalidomide qui s'accompagne d'un allongement de la durée de vie dans des modèles animaux transgéniques.

Une étude ouverte de phase II a été réalisée chez 33 patients SLA examinés tous les trimestres pendant 9 mois. Le critère d'évaluation primaire était l'ALSFRS et les critères secondaires l'état fonctionnel respiratoire et la survie. Cet essai n'a pas confirmé chez l'homme les résultats des travaux in vitro et chez l'animal (E Stommel, Lebanon, USA).

#### **Prise en charge respiratoire dans la SLA :**

Des résultats préliminaires de l'étude prospective multicentrique de stimulation diaphragmatique par la technique du PACING ont été présentés. Il s'agit d'une méthode de stimulation par un appareil semblable à un pace-maker cardiaque relié par deux électrodes au diaphragme et implanté sous la peau. Les résultats semblent encourageants tant sur la tolérabilité de l'implantation que sur la survie et la fonction respiratoire (R Onders, Cleveland, Ohio, USA).

S Pinto a étudié sur une population de 199 SLA de forme certaine ou probable quels étaient les tests respiratoires les plus précocement prédictifs d'une hypoventilation et donc d'une hypercapnie ( $pCO_2 > 45$  mmHg). Deux tests apparaissent comme les plus discriminants : la mesure de l'amplitude de la réponse évoquée motrice d'un nerf phrénique et la capacité vitale forcée (CVF) : ainsi une amplitude motrice  $\leq 0.25$  mV est corrélée à une hypoventilation dans la SLA. En ce qui concerne la CVF, une valeur de 63.4% semble être un seuil prédictif d'hypoventilation dans les formes bulbaires, la CVF n'est pas considérée dans cette étude comme un critère prédictif d'hypoventilation dans les formes spinales (S Pinto, Lisbonne, Portugal).

Les facteurs en faveur d'une meilleure compliance à la VNI seraient un meilleur niveau d'éducation et un meilleur niveau socio-économique [meilleur niveau d'éducation ( $p=0.04$ ) et revenus  $> 50.000$ \$ ( $p=0.004$ )] (C Jackson, San Antonio, Texas, USA).

#### **SLA et lipides :**

A Calvo a mené une étude dans la population italienne de SLA afin de déterminer s'il existait un effet pronostique de l'hyperlipémie comme cela avait été montré dans la population française : un effet, l'équipe du Pr Meininger a montré que les patients SLA qui avaient un ratio LDL/HDL  $> 2.99$  avaient une durée d'évolution plus longue de 12 mois environ (Dupuis et al, 2008).

573 patients ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait de patients présentant une SLA définie ou certaine qui ne prenait pas de médicaments hypo-lipémiants. Deux éléments doivent être soulignés :

Les concentrations en cholestérol et en triglycérides étaient plus faibles dans la population SLA italienne ( $2.2 \pm 0.4$  g/L et  $1.2 \pm 0.6$  g/L) que dans la population SLA française ( $2.5 \pm 0.5$  g/L et  $1.3 \pm 0.9$  g/L);

Il n'existait pas dans cette population de relation entre le ratio LDL/HDL et la survie : en effet, la médiane de survie était de  $38.5 \pm 4.5$  mois dans le groupe LDL/HDL  $< 2.99$  et  $42.7 \pm 5.3$  dans le groupe LDL/HDL  $\geq 2.99$ .

Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette discordance dans les résultats : un patrimoine génétique différent ou bien des habitudes alimentaires différentes entre ces deux populations (A Calvo, Turin, Italie).

K Okamoto a cherché à montrer l'existence d'une relation entre les habitudes alimentaires et la survenue d'une SLA en s'intéressant à la consommation de fruits et de légumes riches en anti-oxydants. Les habitudes

alimentaires de 156 patients atteints de SLA ont été comparées à celles de 306 contrôles appariés sur l'âge, le sexe notamment. Tous ont répondu à un auto-questionnaire évaluant la consommation alimentaire en fruits et légumes. Ce travail suggère qu'une alimentation "équilibrée" pourrait avoir un effet protecteur sur le survenue d'une SLA (K Okamoto, Nagoya, Japon).

### **BMAA et SLA :**

#### *Cyanobactéries et BMAA :*

L'un des événements marquants de ce symposium fut la session spéciale dédiée aux cyanobactéries. Cinq communications orales ont traité de ce sujet.

Les cyanobactéries sont aussi appelées cyanophycées ou algues bleu vert. Elles sont microscopiques et présentent à la fois certaines caractéristiques des bactéries (telle l'absence de membrane dans leur cellule) et des algues (telle la photosynthèse). Les fleurs d'eau (blooms) de cyanobactéries résultent de la prolifération excessive de leur communauté. En général, les fleurs d'eau sont visibles de la surface du milieu aquatique affecté. Leur apparence diffère selon les conditions environnementales et les espèces de cyanobactéries. Les fleurs d'eau de cyanobactéries sont rarement rougeâtres, mais souvent vertes ou turquoise. Les cyanobactéries sont capables de produire plusieurs substances neurotoxiques regroupées en 3 familles: les anatoxines, les saxitoxines et le  $\delta$ -methylamino-L-alanine (BMAA) qui a un effet excitotoxique par son action agoniste du récepteur glutamate. Ceci explique l'intérêt pour cette bactérie dans la compréhension de la physiopathologie de la SLA.

Une étude réalisée sur différents plans d'eau en Grande Bretagne a montré la présence de BMAA à des taux nettement augmenté sur tous les prélèvements de fleurs d'eau de cyanobactéries. Compte tenu de l'intervention du BMAA dans la survenue de la SLA, des études complémentaires sont indispensables afin de préciser les relations possibles entre cette exposition et la maladie (Metcalf, Dundee University).

#### *BMAA et alimentation :*

Paul Cox (Jackson, Wyoming) s'intéresse depuis de nombreuses années aux cas de SLA des îles de Guam qui illustrent l'intervention des facteurs alimentaires dans le développement de la SLA. Ces tableaux d'atteinte du neurone moteur étaient initialement attribués à une consommation de graines de cycas. Dans la mesure où, la consommation habituelle des Chamorro en graines de cycas ne suffisait pas à l'induction d'un effet neurotoxique, plusieurs études ont essayé de déterminer la voie effective par laquelle les Chamorro étaient intoxiqués par le BMAA. C'est ainsi que P Cox a étayé l'hypothèse d'une intoxication secondaire à la consommation de chauves-souris qui se nourrissaient elles-mêmes de graines de cycas riches en BMAA (Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology* 2002;58:956-9). Le travail présenté lors de ce congrès par P Cox prolongeait ces travaux et a confirmé l'existence d'une relation entre la consommation de chauve-souris et le développement d'une SLA (test du chi-deux,  $p < 0.05$ ). A l'inverse il n'y avait pas de corrélation entre la consommation de chauve-souris et la présence de BMAA sur les prélèvements tissulaires (cheveux) : en effet, le BMAA était présent à la fois sur les prélèvements de cheveux des patients atteints de SLA que chez les contrôles ceci était probablement lié au fait que la présence de BMAA dans les cheveux témoignait d'une exposition et non d'une intoxication au BMAA.

Ce résultat peut avoir des effets thérapeutiques et relancer des essais cliniques utilisant des acides aminés branchés qui auraient la propriété de bloquer la fixation du BMAA (C Shaw, Londres). En effet, le BMAA est transporté à travers la barrière hémato-méningée via une voie de transport des acides aminés essentiels branchés (leucine valine méthionine, tryptophane). Le blocage de cette voie de transfert pourrait inhiber le passage du BMAA et donc son effet neurotoxique. C'est sur cette hypothèse que repose le rationnel d'un effet thérapeutique des acides aminés branchés (Bradley W, University of Miami, USA).

### **TDP-43 :**

Un événement important de ce congrès mondial fut le nombre de communications centrées autour de TDP-43. Cette protéine a été l'un des principaux sujets d'étude de cette année 2008. Les conclusions principales de la session spécifique TDP-43 peuvent être résumées ainsi:

TDP-43 est une protéine qui se lie à l'ADN (TDP=TAR DNA-binding-protein) mais aussi une protéine qui se lie à l'ARN messenger. Dans la SLA TDP-43 est sur-exprimé et observée essentiellement dans le cytoplasme alors que physiologiquement elle est présente seulement dans le noyau de la cellule, (M Strong London, Ontario, Canada). Cette équipe s'est intéressée aux interactions TDP-43 et l'ARN messenger de la chaîne légère des neurofilaments (NFL) dans la mesure où TDP-43 a un rôle important dans le transport axonal. En utilisant des techniques de marquage spécifique du transport axonal, cette équipe a clairement montré l'existence de perturbations du transport de l'ARN messenger de NFL expliquant probablement du moins en partie les modifications histologiques des neurones moteurs dans la SLA. Enfin, la présence de TDP-43 ne semble pas spécifique de la SLA mais semble au contraire témoigner d'un processus neurodégénératif.

## **Biomarqueurs et SLA :**

Actuellement, il n'existe aucun marqueur biologique autorisant le diagnostic de SLA. L'identification de tels marqueurs est d'un intérêt majeur à la fois pour le diagnostic de la maladie et également pour identifier des sous-groupes de patients ayant en commun des marqueurs biologiques communs. H Ryberg (Pittsburgh, USA) a présenté les résultats de son étude d'identification de biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal par la technique de SELDI-TOF qui permet une reconnaissance des protéines par une étude spectroscopique de la masse moléculaire. Ce travail a permis de mettre en évidence une diminution significative ( $p < 0.001$ ) du pic protéique pour la cystatine C et la transthyrétine chez les patients SLA comparativement à ce qui est noté dans le groupe témoin. La cystatine C est un inhibiteur de la protéase de la cystéine qui a un rôle majeur dans la régulation protéique extra cellulaire dans le système nerveux central. La diminution du taux de la cystatine C peut témoigner d'une augmentation de la protéolyse à travers la voie des protéases de la cystéine. La transthyrétine (dénommée également pré-albumine) est quant à elle nécessaire au transport de la thyroxine (une hormone de la thyroïde) et au transport de la vitamine A via des interactions avec la retinol binding protein (protéine de transport du rétinol). Un travail chez l'animal a montré le rôle neuroprotecteur de la transthyrétine chez la souris. Une diminution de la transthyrétine pourrait conduire à des perturbations de cette fonction neuroprotectrice au sein du système nerveux central et favoriser la survenue d'une maladie neurodégénérative.

Enfin, dans le domaine des biomarqueurs, il faut signaler les résultats de l'étude présentée par D Mitchell (Preston, Grande Bretagne) sur la possibilité de mesurer dans le sang la protéine TDP-43 par la technique ELISA chez des patients atteints de démence fronto-temporale et de la maladie d'Alzheimer. Ce travail a montré que TDP-43 était élevé chez 46% des patients ayant une DFT et 22% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer contre 8% dans la population contrôle. Cette proportion de patients ayant une augmentation du taux plasmatique est similaire à celui de patients DFT et Alzheimer porteurs d'inclusions TDP-43 sur des coupes histologiques.

Enfin, la publication récente de la poursuite de cette étude sur des LCR de patients atteints de SLA conclut à l'augmentation du taux de TDP-43 mesurée en western-blot ( $6.92 \pm 3.71$  ng/mL contre  $5.31 \pm 0.94$  ng/mL dans la population contrôle,  $p < 0.05$ ) (Kasai T et al. 2008).

## **En conclusion**

Ce symposium qui rassemblait plus de 500 participants du monde entier n'a pas apporté d'avancées majeures. Toutefois, comme toujours il a été un lieu d'échanges fructueux et essentiel entre toutes les équipes qui au niveau international travaillent sur la SLA tant en recherche fondamentale qu'en recherche clinique.

Nous avons pu échanger notamment sur des questions critiques dans l'approche de la maladie notamment sur la notion de critères cliniques, sur la méthodologie des essais thérapeutiques, sur des nouveaux marqueurs et aussi sur de nouveaux modèles de la maladie afin d'avancer plus rapidement et avec plus d'efficacité dans l'approche thérapeutique de la maladie.