

## LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

### « Qu'est-ce que la Sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot pour les intimes ?

#### INTRODUCTION

Avez-vous déjà entendu parler de cette maladie ? Vous connaissez probablement Stephen Hawking (fig.1), physicien très connu qui était atteint de la SLA, décédé en 2018 à l'âge de 76 ans.

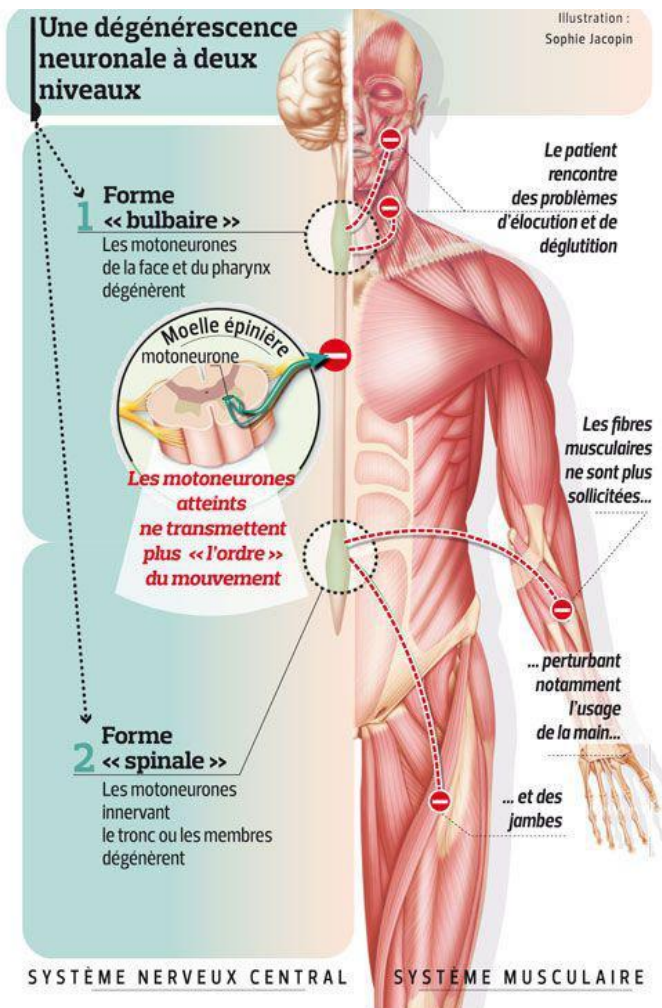
La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative, ça veut dire qu'elle entraîne la perte d'une partie des cellules du cerveau appelées neurones. Elle fait partie du groupe des maladies des motoneurones. Les motoneurones sont une voie de sortie du système nerveux central, qui contrôle tout le corps et lui donne des ordres moteurs, ce qui nous permet d'effectuer des mouvements [1].

Le système nerveux central est constitué du cerveau et de la moelle épinière qui se trouve dans la colonne vertébrale. Les neurones transportent les messages électriques du cerveau jusqu'à la moelle épinière et de celle-ci jusqu'aux muscles. Quand les messages envoyés par la moelle épinière aux muscles ne passent plus correctement, les muscles finissent par perdre leur force et volume (atrophie) ; par conséquent, ils deviennent raides c'est-à-dire moins souples et se contractent plus lentement [2] (fig. 2).



Figure 1. Stephen Hawking  
physicien anglais  
1942 – 2018

John Cairns, CC BY-SA 4.0,  
via Wikimedia Commons



La SLA entraîne une paralysie des muscles des mouvements volontaires, ceux pour lesquels il y a une prise de conscience (ex : le fait de marcher, lever son bras) par opposition aux mouvements involontaires, déclenchés inconsciemment comme par exemple les battements du cœur ou la motilité digestive. Elle touche ainsi les muscles des membres, de la langue, de la respiration, de la phonation (pour parler).

Les symptômes de la SLA sont la raideur, des crampes, une perte de coordination de mouvement, une difficulté à parler, à déglutir, à respirer, une douleur des bras et des jambes, un affaiblissement musculaire. Cela peut aussi affecter les processus mentaux qui sont en rapport avec la fonction des connaissances comme la mémoire, le langage, et l'apprentissage, et engendrer de la dépression [2]. L'évolution de la maladie se fait par paliers et non pas par poussées d'évolution rapide. La plupart des patients meurent d'une insuffisance respiratoire dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic à cause de la faiblesse des muscles thoraciques. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 43 – 52 ans dans les formes familiales et de 58 – 63 ans dans les cas spontanés.

Figure 2. Représentation des effets de la dégénérescence neuronale (SLA)

L'incidence de cette maladie est de 2 à 4 nouveaux cas par an par 100 000 personnes [3], dont 328 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque jour dans le monde. En Europe, environ 50 000 personnes sont touchées par la SLA [4]. En Belgique nous avons 150 nouveaux cas par an [4]. Les hommes sont plus touchés que les femmes, le ratio (H/F) est de 1,5/1 [5].

Le diagnostic se fait via l'observation d'un ou plusieurs symptômes chez le patient car actuellement il n'existe pas d'examen spécifique permettant de diagnostiquer la SLA. D'autres analyses et tests (exemple : prise de sang, ENMG et scanner) sont réalisés pour éliminer toutes les possibilités de diagnostic d'une autre maladie et confirmer celui de la SLA. L'évolution est très différente d'un patient à l'autre, ce qui rend difficile son diagnostic ainsi que l'établissement d'un pronostic par le médecin.

La SLA est multifactorielle, c'est-à-dire que son apparition dépend de plusieurs facteurs, dans ce cas-ci, de facteurs génétiques et environnementaux. [1]. Dans 10% des cas elle est héréditaire, par contre dans 90% des cas, la SLA apparaît spontanément, ce qui veut dire qu'elle n'est pas héréditaire.

## FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Des facteurs environnementaux ont été particulièrement étudiés de façon plus ou moins arbitraire : tel que l'exercice physique (car les patients se présentant avec une SLA sont souvent de grands sportifs avec une silhouette athlétique et un indice de masse corporelle faible); ou l'exposition à certains pesticides, métaux toxiques ou produits chimiques; le fait de fumer [6]. Selon une étude [7], l'exposition à un excès de métaux lourds auraient un rôle de déséquilibre ionique et provoqueraient ainsi la dégénération des motoneurones. En effet, les facteurs environnementaux sont divers et difficiles à mettre en évidence car ils peuvent être cumulatifs, ces études demandent de longues interviews de patients avec un suivi dans le temps et une analyse fine. Sans compter qu'elles doivent être conduites sur des milliers de personnes pour pouvoir être fiables. De plus, certains paramètres environnementaux interagissent avec le fond génétique et n'auront donc pas le même impact sur des personnes ayant des fonds génétiques très différents [8].

## FACTEURS GÉNÉTIQUES

Plus d'une dizaine de gènes responsables de la SLA ont été mis en évidence très récemment, mais d'autres restent encore inconnus. La nature exacte de ces mutations est encore discutée par les chercheurs. Les mutations sont des changements dans l'ADN qui modifient le fonctionnement de la cellule. Parmi les gènes mis en évidence, environ 70% peuvent expliquer la cause de la maladie dans les cas où l'origine est familiale et 10% dans les cas où l'origine de la maladie est sporadique [7].

Comme dans de nombreuses maladies neurodégénératives, des paquets de certaines protéines (molécules qui constituent les êtres vivants) appelés agrégats, sont retrouvés dans les neurones qui dégèrent. Ces agrégats vont induire un stress cellulaire (déséquilibre dans la cellule) en interférant avec les fonctions vitales de la cellule comme le transport intracellulaire, la dynamique du squelette cellulaire, le fonctionnement des centrales énergétiques de la cellule (la mitochondrie), etc.

Quelques mutations sont décrites dans les tableaux 1 et 2. On y retrouve : le gène de l'ADN qui a été touché par la mutation, le nom de la protéine qui est normalement formée à partir de ce gène, la fonction normale des protéines et le dysfonctionnement observé dû à la mutation.

TABLEAU 1. Gènes responsables de la SLA, les protéines qu'ils expriment et leurs proportions [9].

GÈNES	PROTÉINES	PROPORTION [9]	
		SLA familiale	SLA sporadique
1. SOD1	Cu-Zn superoxyde dismutase	20 %	2 %
2. TARDBP	TDP-43	5 %	<1 %
FUS	FUS	5 %	<1 %
3. DCTN1	Dynactin subunit 1	1 %	<1 %
TUBA4A	Tubulin $\alpha$ -4A chain	<1 %	<1 %
PFN1	Profilin-1	<1 %	<1 %
4. VCP	Valosin - containing protein	1- 2%	<1 %
OPTN	Optineurin		
UBQLN2	Ubiquilin 2	4 %	<1 %
SQSTM1	Sequestosome 1	<1 %	<1 %

	CHMP2B	Charged multivesicular body protein 2b	<1 %	?
5.	C9orf72	C9orf72	25 %	10 %

TABLEAU 2. Les fonctions normales et dysfonctions des protéines exprimées par les gènes décrits dans le Tableau 1 [9].

FONCTIONS NORMALES DES PROTÉINES		DYSFONCTIONS
1.	La superoxyde dismutase est un élément important du mécanisme d'élimination des radicaux libres, des molécules instables, pour les empêcher de provoquer leurs réactions délétères dans le motoneurone.	Protéine se retrouve agrégée dans le cytoplasme des motoneurones et n'exerce plus sa fonction normale. On observe alors une accumulation de radicaux libres qui vont agresser la cellule et provoquer la dégradation des neurones [9].
2.	<b>TDP-43 et FUS</b> - se lie à l'ARN, molécule-copie de l'ADN, - sont normalement présentes dans le noyau des cellules. - sont impliquées dans certains aspects de la stabilité, de la fonction et des réactions de l'ARN.	Les protéines se retrouvent agrégées dans le cytoplasme des motoneurones. Comme elles ne se lient plus à l'ARN, des perturbations sont observées dans certains aspects des réactions de l'ARN tel que le traitement, le transport et l'utilisation de l'ARN. Étant donné que le passage par l'étape de formation d'ARN est nécessaire pour former une protéine, celle-ci sera malformée à cause des perturbations [9].
3.	<b>DCTN1, TUBA4A, PFN1</b> Ces protéines constituent le cytosquelette de la cellule neuronale ainsi que des éléments nécessaires pour le transport axonal, telles que les : - composants de la dynéine du complexe moteur ; - sous-unités du microtubule ; - protéines de liaison à l'actine.	Les protéines du squelette cellulaire sont désorganisées et empêchent les vésicules qui transportent les macromolécules d'un endroit de la cellule à un autre, de circuler librement le long du cytosquelette. Elles forment ainsi des obstacles entraînant une destruction de l'axone du neurone [9].
4.	<b>VCP, OPTN, UBQLN2, SQSTM1, CHMP2B</b> Ces protéines sont responsables : - du contrôle de qualité des protéines. Elles marquent les protéines pour que celles-ci puissent être reconnues par le complexe de dégradation appelé protéasome. - de la dégradation de protéines par un mécanisme appelé autophagie.	Les protéines n'exercent plus leur fonction normale, ce qui provoque des agrégats de protéines qui normalement doivent être dégradées. Ces agrégats provoquent un déséquilibre dans le fonctionnement de la cellule [9].
5.	<b>C9orf72</b> La fonction des protéines issues de ce gène est encore mal comprise. Mais ces protéines sont exprimées dans les cellules microgliales qui se chargent de défendre les neurones des infections, ...	Une répétition en excès du gène dans l'ADN provoque une hyper-activation de la fonction microgliale et la neurodégénérescence des motoneurones [9].

Le cerveau ne contient pas que des neurones mais aussi des cellules de soutien appelées les cellules gliales. Ces cellules forment l'environnement des neurones, elles permettent l'apport en nutriments et dioxygène et régulent l'équilibre du milieu. Elles contribuent également à la dégradation des cellules mortes. Au cours de la progression de la SLA, les cellules gliales vont s'activer et participer aux phénomènes inflammatoires qui peuvent être délétères pour les neurones. De plus, les cellules gliales peuvent contribuer à l'accumulation extracellulaire d'agrégats protéiques, d'une part en les sécrétant dans le milieu extérieur et d'autre part via un dysfonctionnement de leur action de « nettoyage » [9]. De plus, les cellules gliales peuvent contribuer à l'accumulation extracellulaire de superoxyde [9].

D'autres hypothèses comme l'excitotoxicité ont été étudiées. L'excitotoxicité est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale, où le glutamate et les anomalies du métabolisme des lipides sont les principaux acteurs. En effet, le glutamate est un acide aminé mais aussi le neurotransmetteur excitateur

le plus important du système nerveux. Lorsqu'on se retrouve avec beaucoup de glutamate, celui-ci va être récupéré par les cellules gliales et neuronales pour être détruit. Lorsqu'il est en excès, il stimule anormalement les récepteurs aux glutamates tels que NMDA et AMPA, ce qui induit l'entrée excessive de calcium au niveau synaptique et entraîne la mort du neurone. Cette anomalie a été observée dans les astrocytes exprimant le gène SOD1 muté[9].

Parmi ces hypothèses, il y a également le stress oxydatif qui a un rôle très important dans la dégénérescence des motoneurons et le dysfonctionnement des astrocytes. Le stress oxydatif est l'agression des cellules de l'organisme par des radicaux libres [10]. Ces derniers sont produits de manière continue dans notre corps.

Au vu des multiples hypothèses, la possibilité d'un effet cumulatif entre elles n'est pas à exclure, différents mécanismes pourraient donc se combiner. Plusieurs processus pathologiques ont été proposés, mais tous restent encore débattus.

## TRAITEMENTS

A l'heure actuelle, il n'existe aucun remède car on ne connaît pas la ou les cause(s) exacte(s) de la maladie. Cependant, la seule alternative est un traitement symptomatique et un traitement spécifique par le Riluzole. De même, plus vite la maladie sera prise en charge, meilleure sera la qualité de vie du patient [11].

Le Riluzole est le premier médicament approuvé suite à de nombreux essais cliniques. Il ralentit la progression de la maladie de 10 à 20% ; sans effet immédiat sur ces symptômes. Le mécanisme d'action du Riluzole reste encore incertain mais selon les études cliniques, il possède de nombreuses propriétés neuroprotectrices en stoppant les processus glutamatergiques [11]. Donc il agit en désactivant les canaux responsables de la dépolarisation des neurones tout en les stabilisant sous leur forme inactive de sorte qu'ils n'aient plus besoin de se dépolariser de manière excessive. De plus, il empêche la libération du glutamate dans les synapses et bloque les récepteurs du glutamate en se fixant dessus. Ceci modifie la configuration du récepteur de sorte que le glutamate ne puisse plus l'activer [12] [13].

Le traitement des symptômes améliore la qualité de vie du patient [14]. Les différents symptômes de la maladie que l'on peut traiter sont :

- La spasticité (l'étirement rapide du muscle qui peut entraîner une paralysie) que l'on traite en général avec un médicament (benzodiazépine).
- Les crampes dues à un dysfonctionnement entre les neurones. Généralement on les traite avec de la quinine qui va agir directement sur le muscle pour le relâcher et empêcher les crises de contraction musculaire involontaires. Le traitement non médicamenteux est la kinésithérapie.
- Les douleurs sont traitées quant à elles par des antalgiques. Ce sont des médicaments qui calment les douleurs en supprimant la sensibilité à la douleur.

De plus, il a été démontré que la présence d'une certaine protéine (TDP43) est liée à une dégénérescence précoce des cellules et qu'elle pouvait être stabilisée par une autre (hUPF41), ce qui empêcherait une mort cellulaire précoce. Dans ce cas-ci, l'objectif est le développement d'un médicament ciblant la TDP43 pour protéger les neurones.

En conclusion, la SLA est une maladie neurodégénérative qui peut toucher tout le monde à un âge avancé pour laquelle pour le moment il n'y a pas de traitement, malgré l'état des connaissances sur cette maladie. D'où la nécessité de continuer la recherche et les avancés scientifiques pour pouvoir guérir un jour de la SLA qui est vraiment un parcours digne d'un combattant.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. « Sclérose latérale amyotrophique (SLA) / maladie de Charcot ». *Inserm - La science pour la santé*, <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-laterale-amyotrophique-sla-maladie-charcot..>
2. *Handicap et dépression dans les affections neurologiques chroniques évolutives - Handicap and depression in chronic progressive*. [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:qH\\_jOQa9fcsJ:scholar.google.com/+la+SLA+peut+engendrer+de+la+d+epression&hl=fr&as\\_sdt=0,5](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:qH_jOQa9fcsJ:scholar.google.com/+la+SLA+peut+engendrer+de+la+d+epression&hl=fr&as_sdt=0,5). Consulté le 7 décembre 2020.
3. Feingold, Josué. « Maladies multifactorielles : un cauchemar pour le généticien ». *médecine/sciences*, vol. 21, n° 11, novembre 2005, p. 927-33. [www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org), doi:10.1051/medsci/20052111927.
4. « La sclérose latérale amyotrophique ou SLA ou maladie de Charcot » [http://cnrf.be/doc/ppt\\_sla\\_2015/dr\\_reznic\\_sla\\_2015.pdf](http://cnrf.be/doc/ppt_sla_2015/dr_reznic_sla_2015.pdf). Accessed 20 Nov. 2020.
- 5 "C'est Quoi La SLA ?" Ligue SLA Belgique Asbl, 3 Jan. 2014, <https://als.be/fr/Cest-quoi-la-SLA>.

6. Orphanet: Sclérose Latérale Amyotrophique. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=803](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=803).
7. Tesauro M, Bruschi M, Filippini T, D'Alfonso S, Mazzini L, Corrado L. Metal(loid)s role in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Environmental, epidemiological, and genetic data. *Environmental Research*. 2021 January;Vol 192.
8. Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews. Neurology*, 9(11), 617–28.
9. Taylor, J., Brown, R. & Cleveland, D. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature* **539**, 197–206 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature20413>
10. A. C. Kato F. J.G. Vingerhoets M. R. Magistris T. Kuntzer P. R. Burkhard, *Rev Med Suisse* 2006; volume 2. 31299
11. Renton, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2013). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience*, 17(1), 17–23
12. Fang, Ton, et al. « Stage at Which Riluzole Treatment Prolongs Survival in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Retrospective Analysis of Data from a Dose-Ranging Study ». *The Lancet. Neurology*, vol. 17, n° 5, 2018, p. 416-22. *PubMed*, doi:10.1016/S1474-4422(18)30054-1.
13. Ahmadi, Mona, et al. « Safety and Efficacy of Nanocurcumin as Add-On Therapy to Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Randomized Clinical Trial ». *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, vol. 15, n° 2, 2018, p. 430-38. *PubMed*, doi:10.1007/s13311-018-0606-7.
14. Daverey, Amita, et Sandeep K. Agrawal. « Neuroprotective Effects of Riluzole and Curcumin in Human Astrocytes and Spinal Cord White Matter Hypoxia ». *Neuroscience Letters*, vol. 738, novembre 2020, p. 135351. *ScienceDirect*, doi:10.1016/j.neulet.2020.135351.
15. Choi, Jeong A., et al. « The Anti-ALS Drug Riluzole Attenuates Pericyte Loss in the Diabetic Retinopathy of Streptozotocin-Treated Mice ». *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 315, janvier 2017, p. 80-89. *ScienceDirect*, doi:10.1016/j.taap.2016.12.004.

## RÉFÉRENCES DES FIGURES

Figure 1: *File:Weston Library Opening by John Cairns 20.3.15-139.Jpg - Wikimedia Commons*. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Weston\\_Library\\_Opening\\_by\\_John\\_Cairns\\_20.3.15-139.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Weston_Library_Opening_by_John_Cairns_20.3.15-139.jpg). Accessed 21 Nov. 2020.

Figure 2: « Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) - Qu'est-ce que c'est ? » *Figaro Santé*, <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/sclerose-laterale-amyotrophique/quest-ce-que-cest>. Accessed 21 Nov. 2020.