



■ 16^e symposium international sur la SLA

F.C. Wang*

Médecine physique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

F. Salachas**

Neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Le 16^e symposium international consacré à la sclérose latérale amyotrophique (SLA), et de façon générale aux maladies du motoneurone, s'est tenu à Dublin du 8 au 10 décembre 2005.

Premier constat, quantitatif : ce fut un succès. Le record d'affluence a été battu, 95 conférences et quelque 245 posters ont fait l'objet d'un intérêt sans faille. L'ensemble des résumés était rassemblé dans un numéro spécial de la revue *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor Neuron Disorders* (Vol. 6, Suppl. 1, décembre 2005) disponible dès l'inscription.

Sur le fond, les trois piliers du savoir médical ont parfaitement été respectés : reconnaître, comprendre, traiter.

RECONNAÎTRE

✓ Clinique

L'attention a particulièrement été portée sur les variantes de SLA et sur les syndromes apparentés avec lesquels le diagnostic différentiel s'impose. On a été passé en revue les formes régionales-focales de SLA (*Flail limb syndrome*) et/ou prédominant nettement sur le versant périphérique (atrophie musculaire progressive, syndrome bulbaire périphérique isolé, formes monoméliques), ainsi que la sclérose latérale primaire (SLP) pour laquelle un doute persiste quant à l'appartenance au syndrome SLA ou à une entité nosologique propre. L'association possible à des signes de parkinsonisme ou à une dégénérescence frontotemporale (DFT) a également été rappelée. Il est actuellement démontré que, lorsque la SLA s'associe à une DFT, celle-ci correspond à une taupathie dont la signature est unique (hyperphosphorylation de la protéine tau). Dans les formes précoces

de SLA, deux phénotypes sont actuellement décrits. À côté d'un phénotype classique (40 % des moins de 40 ans, rapport homme-femme également classique de 1,5), une nouvelle entité semble se dégager, à savoir un phénotype spastique (60 % des moins de 40 ans, rapport homme-femme = 14,5). Dans ce tableau clinique particulier, les signes pyramidaux (paraparésie spastique, hyper-réflexie ostéotendineuse, syndrome pseudo-bulbaire) sont à l'avant-plan, l'atteinte des motoneurones spinaux concerne principalement les territoires distaux des membres supérieurs bilatéralement, la survie est plus longue et l'atteinte de la fonction respiratoire, plus tardive.

Concernant les pathologies devant faire l'objet d'un diagnostic différentiel avec la SLA, deux mises au point très complètes ont été proposées : l'une portant sur la maladie de Kennedy (44 observations) et l'autre concernant les neuropathies motrices héréditaires (HMN). De la seconde conférence, nous retiendrons que, dans certaines HMN, des signes d'atteinte pyramidale peuvent être présents (mutations du gène *BSCL2* du *Silver syndrome*, mutations du gène *SETX* de l'HMN distale avec signes pyramidaux ou SLA4) et que certains génotypes peuvent s'exprimer soit par une forme distale d'HMN, soit par la maladie de Charcot-Marie-Tooth (mutation du gène *GARS* ou du gène de certaines protéines de stress).

✓ Marqueurs biologiques

La protéine myélinique *nogo A*, qui participe à l'inhibition de la régénérescence axonale, reste un marqueur biologique potentiel de la SLA. Il a été montré également que l'expression de *nogo A* dans les muscles de patients présentant une atteinte limitée aux motoneurones spinaux permettait de prédire une évolution vers une forme classique de SLA.

D'autres pistes sont actuellement proposées, à savoir l'approche protéomique du liquide céphalo-rachidien, l'augmentation d'anticorps (exemple : anti-cystéinyl-cathécholamines) ou du niveau transcriptionnel de certains gènes.

✓ Génétique

La génétique participe désormais à la reconnaissance des formes familiales de SLA. Si les mutations du gène *SOD1*, plus de

100 actuellement, sont les mieux documentées, on sait qu'au moins 4 autres gènes sont impliqués dans les formes familiales de SLA. À l'occasion de ce symposium, de nouvelles mutations, associées à des phénotypes variés, ont été rapportées.

Dans la forme sporadique de SLA, certains patients (environ 5 %) présentent aussi une des mutations décrites dans les formes familiales. Par ailleurs, des gènes de susceptibilité accrue commencent à être identifiés, notamment ceux impliqués dans la détoxification des radicaux libres.

Des mutations du gène de la spastine (SPG4), responsables d'environ 40 % des paraparésies spastiques héréditaires autosomales dominantes, pourraient aussi jouer un rôle dans la pathogénie de la SLA. En revanche, aucune mutation de ce gène n'a été retrouvée chez des patients souffrant de SLP.

COMPRENDRE

La compréhension de la physiopathologie de la SLA progresse. Les acteurs pressentis sont désignés, mais on ignore encore dans quel ordre exact ils interviennent. Au niveau intracellulaire, l'attention se porte sur les mitochondries, le réticulum endoplasmique et l'homéostasie du calcium. Les mitochondries jouent certainement un rôle clé, notamment à un stade terminal, puisqu'elles sont considérées comme l'horloge biologique du vieillissement cellulaire. En amont des mécanismes responsables de l'apoptose cellulaire, la microglie pourrait intervenir en libérant des substances cytotoxiques qui affecteraient spécifiquement les motoneurons. Par ailleurs, le développement de la

maladie serait facilité par l'existence, d'une part, de gènes de susceptibilité et, d'autre part, d'une réponse inadéquate au stress, comme semblent l'indiquer les études sur les protéines de stress (*heat shock protein*).

TRAITER

Dans ce domaine, les résultats restent mitigés. Aucun nouveau traitement ne s'est montré efficace sur les mécanismes physiopathologiques primaires de la SLA. En revanche, ce congrès a accordé une grande place aux indications et aux modalités techniques de la gastrostomie et de l'assistance respiratoire. De ce point de vue, il ressort que la qualité des soins augmente. Il a même été montré que, en dehors de la phase terminale de la maladie, ce n'est pas parce que les indices fonctionnels chutent que la qualité de vie fait de même, au contraire. Certains domaines restent perfectibles, notamment la prise en charge dans les maisons de repos, où la compétence du personnel soignant est rarement adaptée aux besoins spécifiques de la SLA.

Les essais thérapeutiques sont un préalable indispensable à l'introduction de tout nouveau traitement. En la matière, on perçoit une certaine fébrilité. Il semble y avoir de nombreuses substances candidates, mais trop peu de moyens pour entreprendre des essais longs et coûteux. Des propositions ont donc été faites pour optimiser et rationaliser les protocoles. Par exemple, la taille de l'échantillonnage des études de phase II pourrait être sensiblement réduite en appréciant l'efficacité d'un nouveau traitement comparativement aux résultats du groupe traité, non pas à un groupe placebo, mais à

des données historiques. Dans ce type de protocole, si l'étude n'arrive pas à rejeter l'hypothèse que la substance est efficace, une phase III est recommandée. Une autre priorité est la recherche des paramètres d'évaluation les plus sensibles et surtout ayant un décours temporel linéaire. Dans ce cas, en effet, l'efficacité d'un traitement peut être évaluée en comparant l'évolution sous traitement à l'évolution prétest chez les mêmes patients. Une autre approche consiste à privilégier l'étude des patients les plus évolutifs afin de détecter le plus vite possible des changements statistiquement significatifs dans les paramètres d'analyse choisis. Concernant les paramètres à privilégier dans les essais thérapeutiques, l'index neurophysiologique et les techniques d'estimation du nombre d'unités motrices semblent toujours parmi les outils les plus sensibles et les plus fiables. Le recours à ce type de tests reste cependant loin d'être systématique.

Enfin, la conférence de clôture du symposium a brillamment illustré les progrès en matière de biotechnologie. Il nous a été donné de voir qu'actuellement un patient totalement privé de l'usage de ses quatre membres pouvait agir sur son environnement par la simple pensée. En effet, la pensée d'une action motrice induit l'apparition d'une série de "spikes" au niveau du cortex moteur qu'il est actuellement possible de recueillir grâce à une multi-électrode miniaturisée implantée à ce niveau. Le message est alors décodé par un logiciel et l'action motrice est exécutée, celle-ci consistant soit à activer une icône sur un écran d'ordinateur, soit à mobiliser une prothèse robotisée. ■