

La sclérose latérale amyotrophique: une maladie progressive des neurones moteurs et de la microglie¹

■ Th. Kuntzer

Service de neurologie, CHUV, Lausanne

Summary

Kuntzer T. [Amyotrophic lateral sclerosis: a progressive disease of motoneurons and microglia.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:76–80.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative disease that produces progressive muscle weakness and wasting of the limb and bulbar muscles and eventual death from respiratory failure in most cases. The cell death process in amyotrophic lateral sclerosis is relatively selective for lower motoneuron groups in the spinal cord and brain stem, and for upper motor neurons in the motor cortex. The precise molecular pathways leading to motor neuron injury and cell death in amyotrophic lateral sclerosis remain incompletely understood. A body of evidence has emerged to indicate that the neuronal injury in amyotrophic lateral sclerosis reflects a complex interaction between genetic factors, imbalance of the glutamatergic transmitter system and oxidative stress. There is also emerging evidence that motor neurons may die by a programmed cell death pathway and that microglia may release factors that are toxic for the neurons. In relation to several of these factors, there are cell-specific features which may render motoneurons susceptible to injury. This article discusses the main areas of investigation and reviews the findings.

Keywords: ALS; motoneuron death; amyotrophic lateral sclerosis

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) a été définie au XIX^e siècle lors de l'examen autopsique par la mise en évidence d'une sclérose des voies motrices latérales de la moelle épinière et d'une amyotrophie [1, 2]. Ses caractéristiques cliniques ont aussi été décrites depuis longtemps, mais ont fait l'objet d'une redéfinition en raison de la difficulté à son diagnostic précoce (voir ci-dessous). Il s'agit d'une maladie dégénérative qui se caractérise par la survenue, à l'âge adulte, d'une mort des neurones moteurs *supérieurs*, ceux localisés aux circonvolutions frontales ascendantes, et des neurones moteurs *inférieurs*, regroupant ceux localisés aux noyaux moteurs du tronc cérébral et à la corne antérieure de la moelle épinière [3]. La maladie se caractérise par l'apparition d'un déficit moteur progressif, qui peut se localiser initialement aux extrémités pour les *formes dites médullaires* ou à la région oro-faciale pour les *formes dites bulbaires*. La maladie s'exprime par un trouble moteur qui associe de manière variable les manifestations du déficit des neurones supérieurs (parésie, raideur, hyperréflexie) et celles du déficit des neurones inférieurs (parésie, amyotrophie avec hyperexcitabilité motrice sous la forme de crampes et de fasciculations). L'évolution est irrémédiablement progressive avec extension des déficits de manière contiguë, atteinte des muscles respiratoires et décès en moyenne à 3 à 5 ans après le début des premiers signes cliniques [3–5].

La prévalence de la maladie est de 4 à 6 pour 100 000, avec une incidence de 0,5 à 3 pour 100 000, sans différence entre les races [3, 5]. Environ 10% des formes sont familiales, sans qu'il y ait de différence clinique notable avec les formes sporadiques, à l'exception de celles associées à un syndrome démentiel ou à un syndrome parkinsonien (groupe ethnique des Chamorro de l'île de Guam). Il n'y a pas de marqueur biologique de

Correspondance:
Dr Thierry Kuntzer
Service de neurologie
CHUV BH7/306
CH-1011 Lausanne
e-mail: thierry.kuntzer@chuv.hospvd.ch

1 Compte-rendu du Symposium Vie et mort des neurones, semaine du cerveau 2002, Lausanne.

Tableau 1 Génétique des formes familiales de la sclérose latérale amyotrophique (d'après C. K. Hand et G. A. Rouleau [6, 17]).

acronyme	OMIM	transmission	localisation chromosomique	début	gène
ALS1	105400	dominante	21q22	adulte	SOD1
ALS2	205100	récessive	2q33	juvénile	Alsin
ALS3	–	dominante	inconnue (non SOD)	adulte	inconnu
ALS4	602433	dominante (homologie avec formes CMT?)	9q34	juvénile	inconnu
ALS5	602099	récessive	15q15–q21	juvénile	inconnu
ALS6	–	dominante	18q21	adulte	inconnu
–	–	dominante?	22q12	?	inconnu
ALS X	–	X-linked	Xp11–q12	?	inconnu
ALS-FTD	105550	dominante	9q21–q22	tardif	inconnu

CMT = Charcot-Marie-Tooth; FTP = frontotemporal dementia.

la maladie et le degré de certitude du diagnostic est basé sur des arguments cliniques et électrophysiologiques et l'exclusion de certaines maladies, d'après des critères de consensus récemment redéfinis (<http://www.wfnals.org/Articles/eleitorial1998.htm>). La survie n'est pas liée à l'âge de début ou au sexe, mais à la localisation initiale des déficits; elle est ainsi plus longue lors d'une atteinte initiale au membre supérieur en comparaison avec celle des membres inférieurs ou de la région orofaciale.

Causes de la maladie

L'origine de la maladie est restée énigmatique, malgré l'exploration de plusieurs hypothèses, notamment traumatique, virale, toxique, nutritionnelle et immunitaire [3–7]. Plusieurs mécanismes anormaux de la régulation cellulaire ont été cependant observés ces dernières années, grâce aux analyses génétiques des formes familiales, puis par la création de modèles animaux [3, 5, 6]. Depuis 1991, 8 loci ont été en effet individualisés sur différents chromosomes. Trois sont à transmission dominante, trois sont à transmission récessive, une est liée au chromosome X et une forme associée à une démence fronto-temporale est liée au chromosome 9 (tab. 1). La forme SLA1 est la plus commune et des analyses de liaison ont permis d'établir que des mutations du gène de la superoxyde dismutase Cu/Zn (SOD1) étaient liées à la maladie. Dans les autres formes, le gène muté n'est pas encore connu.

Plusieurs mécanismes cellulaires sont altérés dans la maladie et démontrent [5–7]: (i) le rôle nocif du glutamate, qui n'est plus recapturé correctement par les cellules gliales (astrocytes)

entourant les neurones moteurs, du fait d'anomalies de transporteurs spécifiques; (ii) le rôle nocif du stress oxydatif et du calcium intracellulaire; (iii) l'induction de l'apoptose; (iv) l'insuffisance de certaines molécules nécessaires aux motoneurones comme les facteurs de croissance; (v) la phosphorylation anormale des neurofilaments qui sont les constituants majeurs du cytosquelette axonal et (vi) le rôle cytotoxique de la microglie. Dans la sclérose latérale amyotrophique, l'atteinte motoneuronale résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, le rôle toxique de la microglie, du glutamate, du métabolisme oxydatif et l'insuffisance de certaines molécules mais la cause primaire de ces cascades d'événements connus au niveau moléculaire reste énigmatique. D'un point de vue épidémiologique, une étude récente remet à jour le rôle de facteurs physiques comme rôle favorisant à l'apparition de la sclérose latérale amyotrophique [8].

Rôle du glutamate et homéostasie du calcium

Le rôle toxique du glutamate, acide aminé neurotransmetteur excitateur du système nerveux, dérive de la démonstration d'une élévation de sa concentration dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, du rôle protecteur de son inhibition dans les cultures de neurones, d'un déficit d'un de ses transporteurs spécifiques astrocytaire (*EAAT₂* ou *excitatory amino acid transporter 2*) qui vise à éliminer le glutamate dans la fente synaptique, et du rôle inhibiteur du stress oxydatif sur les transporteurs du glutamate (voir paragraphe suivant). On a aussi montré que la fréquence accrue de la sclérose latérale amyotrophique dans l'île de Guam

était liée à la présence d'un acide aminé excitateur particulier dans une farine utilisée dans l'alimentation traditionnelle des habitants [9]. Les mécanismes de l'excitotoxicité du glutamate aboutissent à une entrée excessive de calcium libre dans les cellules qui a un effet toxique sur la fonction des mitochondries et la chaîne respiratoire, reconnue comme principalement altérée dans des cultures de neurones mutées [10].

Ces découvertes ont conduit à la mise en place d'essais thérapeutiques à l'aide de substances venant corriger les voies métaboliques du glutamate ou intervenant sur les taux de glutamate présents dans la fente synaptique. Le riluzole inhibant la libération de glutamate et bloquant les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) s'est avéré pouvoir augmenter le taux de survie des patients avec sclérose latérale amyotrophique; c'est la seule molécule actuellement prescrite dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique [11]. La gabapentine, une autre molécule connue comme inhibiteur du glutamate, et qui ralentit la dégénérescence des motoneurones sur un modèle murin de sclérose latérale amyotrophique, s'est avérée décevante dans un essai contrôlé contre placebo. Le Celebrex, un inhibiteur de COX2 (protéine stimulant l'action du glutamate), entraîne une augmentation de la recapture du glutamate et prévient la dégénérescence du motoneurone. Un essai est actuellement en cours chez l'homme afin de connaître son utilité thérapeutique.

Stress oxydatif et facteurs génétiques

La recherche de facteurs génétiques a permis de mettre en évidence, chez 15% des formes familiales, la présence d'une mutation d'un gène situé sur le chromosome 21, le gène de la «superoxyde dismutase Cuivre/Zinc», une enzyme qui intervient dans le contrôle du métabolisme de l'oxygène. Cette découverte suggère qu'une altération du métabolisme de l'oxygène ou stress oxydatif intervient dans le développement de la maladie. Depuis cette découverte de nombreux travaux ont été consacrés à ces mutations et aux mécanismes de survenue de la maladie [6, 7]. Il a été possible de créer des souches de souris porteuses des mutations. Différentes hypothèses pouvaient expliquer la survenue de la maladie. La plus simple était de suggérer une baisse de la capacité de transformation de l'oxygène par la superoxyde dismutase (SOD) anormale (baisse de fonction). Cette hypothèse est maintenant définitivement écartée. Il est actuellement démontré que l'activité délétère de

la SOD 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 [12], mais est en relation avec une altération de la chaîne respiratoire des mitochondries [10].

Induction de l'apoptose et cytotoxicité microgliale

L'apoptose est un processus physiologique de mort cellulaire faisant appel à la mise en œuvre d'un véritable programme de destruction de la cellule au contraire de la nécrose, qui est une mort pathologique et passive de la cellule agressée. De nombreux facteurs interviennent pour susciter l'apoptose, mais tous aboutissent à une voie commune passant par la mitochondrie, la protéine Bcl-2 (qui a un effet protecteur de l'ouverture des mégapores des mitochondries) et les caspases (qui sont des enzymes ayant une activité de protéases). Dans les modèles mutés de SLA1, il a été montré d'une part l'activation des voies apoptotiques et d'autre part que la réexpression de Bcl-2 démontrait un effet protecteur sur la survie des neurones moteurs [6]. Récemment, de nouvelles protéines ont été découvertes, les protéines IAP (inhibitors of apoptosis protein), qui inhibent l'apoptose par un effet inhibiteur direct des caspases [13].

Le liquide céphalorachidien de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique sporadique et de sclérose latérale amyotrophique familiale (de formes SLA1 et non SLA1) est toxique pour les cultures de neurones moteurs en activant l'apoptose et en induisant une activation microgliale [14]. Dans ce modèle, la mort neuronale mais non l'activation microgliale est prévenue par l'adjonction de NMDA, alors que l'activation microgliale et la mort neuronale sont inhibées par l'adjonction du milieu de culture de minocycline, une tétracycline synthétique, par une activité bloquant les cytokines proinflammatoires. Par cette étude est démontré le lien entre les formes familiales et sporadiques de la sclérose latérale amyotrophique et le déclenchement d'une cascade interactive entre la microglie, l'exotoxicité du glutamate et l'induction des voies apoptotiques; elle suggère aussi un effet neuroprotecteur de la minocycline, déjà démontrée dans d'autres cultures de neurones moteurs comme dans la maladie de Parkinson [7].

Facteurs de croissance

Les «facteurs de croissance» sont des messagers chimiques destinés à favoriser la croissance cellulaire, celles qui portent à leur surface des «récepteurs» spécifiques de ces facteurs. Des anomalies de plusieurs facteurs ont été suspectées dans la sclérose latérale amyotrophique mais cette hypothèse n'a cependant pas encore été identifiée [6]. De plus, des essais thérapeutiques, notamment avec le CNTF (*ciliary neurotrophic factor*), le GDNF (*glial derived neurotrophic factor*) et le rhIGF-I (*recombinant human insulin-like growth factor I*), se sont avérés inefficaces pour modifier le cours de la maladie [15]. Notons cependant que le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), impliqué dans l'angiogenèse, a été récemment associé à la dégénérescence des motoneurones [16]. Les souris utilisées dans ces travaux étaient génétiquement modifiées de façon à les rendre incapables d'augmenter leur production de VEGF en réponse à une hypoxie. Cette modification a entraîné une dégénérescence progressive et sélective des neurones moteurs chez les animaux adultes, évoquant la sclérose latérale amyotrophique chez l'homme. Un facteur ischémique semble être aussi impliqué dans la neurodégénérescence.

Phosphorylation anormale des neurofilaments

L'accumulation anormale de ces structures protéiques constituant du cytosquelette axonal au niveau du perikarion est une des caractéristiques pathologiques des neurones moteurs dans la sclérose latérale amyotrophique. Cette accumulation suggérerait la possibilité d'un déficit primaire du métabolisme de ces protéines. Cependant plusieurs études ont montré que les souris mutées, exprimant en quantité réduite ces filaments, présentent une réduction du calibre axonal mais qu'il ne prévient pas la dégénérescence cellulaire. Il apparaît ainsi que l'accumulation de neurofilaments est un mécanisme cellulaire exprimé dans le processus de dégénérescence du neurone moteur mais n'est pas un processus primaire de la maladie [6].

Synthèse

Plusieurs théories ont proposés des mécanismes pathogènes à un niveau moléculaire pour expliquer l'apparition de la maladie. Il paraît actuellement clair que plusieurs mécanismes neuronaux

et de la microglie contribuent ensemble aux processus de la mort cellulaire motoneuronale. Il reste à déterminer les mécanismes déclenchants et à comprendre leur intrication dans les formes non familiales. La sélectivité d'atteinte des motoneurones pourrait être expliquée par l'atteinte spécifique des transporteurs au glutamate et en un déficit de protéines tampons du calcium des neurones moteurs.

Perspectives

Trois modèles expérimentaux de sclérose latérale amyotrophique, les cultures de motoneurones, les souris transgéniques SOD, et la souris infectée par le virus sindbis sont utilisés pour tester différentes voies thérapeutiques, que cela soient des traitements pharmacologiques ou des thérapies géniques. Différents médicaments ayant des propriétés anti-glutamique et anti-cytokines sont en essai dans ces modèles. L'injection intrathécale de cellules souches embryonnaires humaines chez la souris dont la moelle épinière a été infectée par le virus sindbis démontre la possibilité d'une régénérescence des neurones moteurs avec amélioration des paramètres cliniques. Ce mode de thérapie par cellules souches soulève de nombreux problèmes techniques et éthiques chez l'homme et n'est pas encore accessible. D'autres voies, comme la surexpression de Bcl-2 et l'inhibition des caspases peuvent aussi être considérées comme des traitements géniques potentiellement utiles.

Remerciements: L'auteur remercie la Dresse Myriam Schluep pour sa lecture critique du manuscrit.

Références

- 1 Charcot JM. De la sclérose latérale amyotrophique. *Progrès Médical* 1874;2:453–5.
- 2 Guillain G. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Bailey P, editor. Jean-Marie Charcot, 1825–1893, His life – his work. New York: Paul B. Hoeber; 1959. p. 106–8.
- 3 Tyler HR, Sheffner J. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. New York: Elsevier; 1991. p. 169–215.
- 4 Mitsumoto H, Munsat TL. Amyotrophic lateral sclerosis: a guide for patients and families. 2nd ed. New York: Demos; 2001.
- 5 Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:1688–700.
- 6 Hand CK, Rouleau GA. Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;25:135–59.
- 7 Shaw PJ. Toxicity of CSF in motor neuron disease: a potential route to neuroprotection. *Brain* 2002;125:693–4.

- 8 Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002;59:773–5.
- 9 Cox PA, Sacks OW. Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam. *Neurology* 2002;58:956–9.
- 10 Menzies FM, Cookson MR, Taylor RW, Turnbull DM, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Dong L, et al. Mitochondrial dysfunction in a cell culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2002;125:1522–33.
- 11 Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001447.
- 12 Cudkovic ME, Pastusza KA, Sapp PC, Mathews RK, Leahy J, Pasinelli P, et al. Survival in transgenic ALS mice does not vary with CNS glutathione peroxidase activity. *Neurology* 2002;59:729–34.
- 13 Perrelet D, Ferri A, Liston P, Muzzin P, Korneluk RG, Kato AC. IAPs are essential for GDNF-mediated neuroprotective effects in injured motor neurons in vivo. *Nat Cell Biol* 2002;4:175–9.
- 14 Tikka TM, Vartiainen NE, Goldsteins G, Oja SS, Andersen PM, Marklund SL, et al. Minocycline prevents neurotoxicity induced by cerebrospinal fluid from patients with motor neuron disease. *Brain* 2002;125:722–31.
- 15 Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002064.
- 16 Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131–8.
- 17 Hand CK, Khoris J, Salachas F, Gros-Louis F, Lopes AAS, Mayeux-Portas V, et al. A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *Am J Hum Genet* 2002;70:251–6.