

*Comme je l'évoque dans l'éditorial, ces mois passés ont vu s'ouvrir ou se confirmer d'importantes pistes de recherche ... bien au-delà de ce que notre Association a - sur le plan strictement budgétaire - investi dans ce domaine.*

*Ainsi que je le disais à l'Assemblée Générale, c'est la vitalité d'une association et l'engagement de ses membres - et, au premier titre, celui de ses responsables scientifiques et médicaux - qui lui valent l'implication absolument nécessaire de grands laboratoires et sa participation aux essais en cours sur le plan international.*

*Que ce rappel soit l'occasion d'exprimer, en votre nom à tous, notre vive gratitude au Professeur Vincent Meininger.*

G.B.

## LE CENTRE S.L.A. DE L'HOTEL-DIEU ET L'ACTUALITE DES RECHERCHES

Ces douze derniers mois, l'activité du Centre S.L.A. de l'Hôtel-Dieu s'est notablement accrue. Cet accroissement est surtout dû à une augmentation du nombre des consultations et des hospitalisations de jour.

Les chiffres définitifs ne sont pas encore connus pour 1992, mais en 1991, le nombre de consultants a été de 920 au total, avec une moyenne de 12 nouveaux malades par mois, soit un total de 145 nouveaux malades.

Pour 1992, nous savons déjà que le nombre de nouveaux malades est passé à environ 16 par mois, et que le nombre de consultants est en moyenne de 6 par jour.

Entre 1991 et 1992, les hospitalisations sont restées relativement stationnaires en nombre, mais il s'agit là d'une politique délibérée.

Nous essayons de limiter au maximum les hospitalisations de plus de 24 heures, d'une part parce que le nombre de lits est limité, d'autre part parce que les conditions d'hospitalisations ne sont jamais idéales pour les patients.

Enfin, certains malades et leurs familles ont pu trouver des insuffisances dans la prise en charge.

**Ces insuffisances sont en grande partie liées aux difficultés extrêmes que connaît le système hospitalier, notamment les difficultés de recrutement des infirmières, qui entraîne des carences importantes du personnel, particulièrement la nuit et le week-end.**

Nous ne sommes absolument pas maîtres de ce problème, qui dépasse également largement l'Hôtel-Dieu et l'Assistance Publique qui nous accueillent.

C'est là un problème national voire européen.

D'où une réduction maximale des hospitalisations en nombre et en durée.

Une des conséquences a été l'augmentation très nette des hospitalisations de jour puisque nous avons effectué, en 1991, environ 365 hospitalisations de 24 heures et que, cette année, nous comptons sur une prévision de 430.

L'augmentation de l'activité du Centre S.L.A. est l'un des signes de l'intérêt qu'il suscite auprès des médecins généralistes et des neurologues puisque l'on constate, également, une nette augmentation du nombre de patients qui nous sont adressés directement par leur neurologue.

L'activité que nous développons fait du Centre S.L.A. de l'Hôtel-Dieu l'un des plus importants actuellement, tant par le nombre de malades reçus que par les travaux scientifiques effectués.

**Cette année, il a été représenté dans plusieurs congrès internationaux :**

- au congrès de l'Académie Américaine de Neurologie à San Diego en mai avec quatre communications ;

- au congrès international sur la S.L.A. de Veruno en septembre 1992 avec deux communications.

Il sera également représenté au congrès de l'association anglaise M.N.D.A. à Birmingham en novembre 1992 avec deux communications.

Au cours de cette année, le Centre a développé une part importante de son activité scientifique autour de plusieurs pôles d'intérêt :

## **1 - Etude statistique de l'évolution de la maladie**

Nous nous sommes attachés à tenter de mettre en évidence des éléments dans l'histoire de la maladie qui permettent de prévoir statistiquement le profil évolutif des patients.

Ce travail - qui a pu être mené à bien grâce au nombre important de patients qui ont été suivis à l'Hôtel-Dieu et qui ont participé à cet effort (plus de 500) - est indispensable pour les essais thérapeutiques que nous menons actuellement afin de mieux prévoir, avant le début des essais, les groupes et / ou les types de malades qui évoluent vite ou lentement.

## **2 - Anomalies du système immunitaire**

Nous avons continué à nous intéresser à l'existence d'anomalies du système immunitaire qui peuvent survenir dans la S.L.A..

Nous avons mis en évidence la présence d'anticorps dirigés contre certains constituants de la membrane des cellules.

Ces anticorps ont un rôle possible au cours de certains phénomènes de coagulation et peuvent entraîner ou favoriser la survenue de caillots sanguins, surtout veineux. Ces caillots peuvent eux-mêmes favoriser la survenue de phlébite avec des risques d'embolie pulmonaire, c'est-à-dire de migration de caillots de sang dans les artères pulmonaires.

Nous sommes actuellement en train de mieux analyser le rôle possible de ces anticorps dont la détection semble importante dans la S.L.A., tout au moins pour prévenir la possibilité de phlébites.

## **3 - Troubles de l'oesophage**

Nous avons analysé toutes les données obtenues avec la prise de pression dans l'oesophage chez les patients présentant des troubles de la déglutition, avec en particulier des phénomènes de blocage lors de l'alimentation.

Plus de 20 malades ont participé à cette analyse qui nous a apporté des renseignements précieux sur les troubles du fonctionnement de l'oesophage.

Ces troubles atteignent toute la musculature oesophagienne, c'est-à-dire aussi bien les muscles dits striés (comme les muscles des membres, ceux de l'oesophage sont situés à la partie haute) que les muscles dits lisses (comme les muscles des viscères, ceux de l'oesophage étant situés à la partie moyenne et basse).

D'autre part, nous avons montré que les muscles oesophagiens ne sont pas seulement atrophiés ou paralysés mais qu'ils sont le siège de contractions anormales, de crispations (ou hypertonie) comme d'ailleurs les autres muscles des membres.

Ces résultats sont importants sur le plan thérapeutique, car si l'on ne peut pas agir sur un muscle atrophié, il est au contraire possible d'agir sur un muscle trop contracté, trop hypertonique.

Nous sommes d'ailleurs en train d'étudier quelles sont les drogues qui peuvent éventuellement être actives sur cette hypertonie ce qui permettrait d'améliorer, au moins transitoirement, les troubles de déglutition de certains malades.

## **4 - Identification des Facteurs de croissance**

Nous avons également présenté les résultats obtenus en collaboration avec un groupe aux États-Unis (Pr. Barry Festoff, Dr di Stefano).

Nous avons en effet demandé à un certain nombre de patients (80 malades) des prélèvements d'urine. Ces prélèvements nous ont permis d'analyser dans les urines la présence de protéines (ou récepteurs) qui permettent l'action de ce que l'on appelle des "facteurs de croissance" (ou "growth factors").

Ces facteurs de croissance sont identifiés depuis environ 40 ans maintenant et le premier identifié est le N.G.F. ou Nerve Growth Factor ; sa découverte a d'ailleurs valu le prix Nobel au Professeur Levi Montalcini.

8 facteurs de croissance sont maintenant connus et leur séquence biochimique identifiée.

Ces facteurs de croissance sont impliqués dans de nombreux mécanismes cellulaires, pour toutes les cellules y compris les cellules sanguines et bien sûr nerveuses. Ils semblent jouer un rôle important dans certains cancers et leucémies.

Ces facteurs de croissance sont indispensables pour les cellules nerveuses. Ils assurent la repousse des expansions cellulaires, notamment des axones qui permettent de transmettre l'information d'une cellule à l'autre. Ils permettent aussi à la cellule nerveuse de se maintenir en "bonne forme", ils ont ce que l'on appelle un rôle trophique pour ces cellules (rôle de nutrition).

Il est vraisemblable que les muscles produisent un ou plusieurs facteurs de croissance qui sont indispensables pour assurer la bonne trophicité des cellules de la moelle épinière et particulièrement des motoneurones, qui sont altérés dans la S.L.A..

Bien que nous ne connaissions pas encore ce ou ces facteurs de croissance spécifiques, un grand nombre d'équipes de recherche se sont intéressées au rôle possible de ces facteurs dans la S.L.A..

Il est en effet permis de penser que ces facteurs manquent dans cette maladie, ce qui entraînerait une atrophie progressive des motoneurones.

C'est dans cette optique que nous avons étudié les récepteurs du N.G.F. (Nerve Growth Factor) dans les urines des malades ayant une S.L.A..

En effet, nous rejetons normalement ces récepteurs dans les urines, ce qui probablement a un rôle à jouer dans la repousse des nerfs après traumatisme chez les animaux et ce qui explique que certains animaux urinent sur leurs membres coupés ou que l'on utilisait de l'urine pour certaines plaies.

Nous avons observé une relation entre la sécrétion urinaire de N.G.F. et l'allure évolutive de la maladie et il semble que plus la maladie évolue, moins les patients peuvent sécréter des récepteurs au N.G.F..

Ces résultats semblent en faveur d'une anomalie de ce facteur de croissance au cours de la S.L.A..

Cependant, comme nous le verrons, il est probable que d'autres facteurs de croissance sont plus probablement impliqués dans la maladie.

L'existence d'anomalies probables des facteurs de croissance est à l'origine de nombreux espoirs sur le plan thérapeutique.

D'ores et déjà deux essais sont actuellement en train de se mettre en place avec deux types différents de facteurs de croissance. Ces essais ont débutés aux Etats-Unis, l'Europe étant impliquée, comme nous le verrons plus loin, dans un autre essai avec une substance différente mais possiblement complémentaire.

## **5 - Etude des formes familiales**

Nous avons mis en place une structure permettant le recueil de données cliniques sur les familles de S.L.A. au niveau français; ce groupe s'intégrant dans une plus vaste organisation qui s'est structurée au niveau européen.

En effet, comme nous l'avions expliqué dans le précédent bulletin, il existe dans 3 à 4% des cas une origine génétique dans certaines formes de S.L.A..

Bien que ces cas soient tout à fait exceptionnels, ils sont très importants à connaître pour permettre une meilleure approche des mécanismes possibles de la maladie.

En effet, une étude des anomalies génétiques que l'on peut observer dans ces familles permettra de mieux comprendre le ou les maillons (ou protéines) qui sont anormaux au cours de la S.L.A..

Dans les formes usuelles, ou sporadiques, de la S.L.A., il est, en effet, probable que certaines protéines s'abiment pendant la vie et que ces altérations conduisent à une maladie qui est identique à celle survenant dans les formes dites familiales.

L'intérêt des formes familiales est que l'analyse génétique de la ou des protéines anormales ou déficientes est beaucoup plus rapide à effectuer et cet espoir explique l'intérêt considérable de la communauté scientifique internationale pour une étude des formes familiales.

Nous avons donc décidé de mettre en place en Europe une structure qui permette l'identification des familles, le recueil des échantillons sanguins et l'analyse génétique.

En France, depuis le début de l'année nous avons pu identifier et prélever environ 15 familles, ce qui nous permet de contribuer efficacement à l'effort entrepris. Il faut d'ailleurs noter que les autres groupes qui participent à cette étude dans le monde, particulièrement aux Etats-Unis, ont permis déjà depuis un an d'améliorer notablement nos connaissances sur le site chromosomique probablement anormal dans la S.L.A., et nous avons toutes les raisons de penser que ce site pourra être définitivement identifié dans les 2 ans à venir.

Cette étude et la mise en place du réseau français a reçu le soutien financier de l'A.R.S. pour 120.000F et des A.F.M. pour 90.000 F.

## **6 - Anomalies du métabolisme**

Une autre piste de recherche importante à laquelle nous participons est l'étude d'anomalies dites du métabolisme dans la S.L.A..

Cette étude est menée en collaboration avec les services de pharmacologie clinique (Drs. L. Lacomblez, G. Bensimon, B. Diquet, J.C. Dutertre) d'immunologie et de génétique (Pr M. Klatzman) de la Salpêtrière.

En effet, notre organisme, pour toute substance que nous produisons nous-mêmes ou que nous absorbons, met en oeuvre des voies de dégradation, ou voies métaboliques, qui permettent l'élimination de ces substances dans les urines.

Cependant, les substances initiales ne sont pas éliminées telles quelles mais ce sont leurs produits de dégradation, ou métabolites, qui sont éliminés. Pour les médicaments en particulier nous savons qu'il existe plusieurs voies métaboliques et surtout qu'il existe deux grands types de personnes : ceux qui dégradent vite les médicaments et ceux qui les dégradent lentement.

Outre l'intérêt pour l'administration des médicaments (qui ne devrait pas être la même pour ceux qui dégradent vite et ceux qui dégradent lentement), depuis ces dernières années, de nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence les conséquences pathologiques possibles d'anomalies dans le métabolisme, médicamenteux ou autre.

Des travaux successifs ont montré que des anomalies métaboliques de certaines voies de dégradation, et / ou dans la vitesse de cette dégradation, pouvaient conduire à l'accumulation de certains métabolites pouvant intervenir dans la survenue de certaines maladies, notamment de certains cancers. L'existence de S.L.A. dues à des substances toxiques est bien connue, notamment dans certaines îles du Pacifique (Guam) où la S.L.A. semble due à l'absorption à long terme de toxiques contenus dans des farines absorbées par les indigènes de ces îles.

Par analogie, il est tentant de penser que dans nos contrées, la S.L.A., ou certaines S.L.A., pourraient être en relation avec des anomalies des voies de dégradation et donc à l'accumulation de certains métabolites qui seraient toxiques pour les motoneurons.

Ces anomalies expliqueraient que pour une exposition égale à certaines substances, certaines personnes développeraient ou non la maladie.

C'est à cette hypothèse que nous avons consacré une partie importante de notre recherche cette année. Nous avons déjà pu analyser environ 60 patients et les premiers résultats que nous avons obtenus sont extrêmement encourageants.

Cependant, actuellement, nous manquons cruellement de témoins, vivant dans des conditions proches de celles des patients.

En effet, l'étude des voies métaboliques demande que les personnes étudiées ne prennent aucun médicament. Or, nous avons eu la surprise de constater que si les patients S.L.A. ne prennent en général peu ou pas de médicaments, leurs conjoints, eux, sont, dans plus de 90% des cas, très médicalisés et qu'ils ne peuvent pas servir de témoins.

Ce point est particulièrement dommageable actuellement car nous avons un besoin important de ces témoins sans lesquels nous ne pouvons pas savoir avec certitude comment, à risque égal, se comporte une population ne développant pas la maladie.

Cette recherche a reçu l'appui de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et le soutien financier des laboratoires Rhône Poulenc Rorer (600.000 F) et des A.F.M. (100.000 F).

## **7 - Essai thérapeutique**

Enfin, le Centre, en collaboration avec le service de pharmacologie de la Salpêtrière (Drs L. Lacomblez et G. Bensimon) a participé activement à la coordination et à la réalisation d'un essai thérapeutique. Cet essai a été effectué dans 7 centres en France et en Belgique (Paris Hôtel-Dieu, Paris Salpêtrière, Toulouse, Bruxelles, Limoges, Marseille et Caen).

Le but de cet essai thérapeutique était d'analyser l'effet thérapeutique éventuel d'une substance originale ayant une action de type anti-glutamate.

Comme nous l'avions expliqué dans le précédent bulletin, un certain nombre de travaux portant sur des patients ayant une S.L.A. tendent à suggérer qu'il existe chez la plupart des malades une anomalie dans le métabolisme d'une substance appelée glutamate. Cette substance est normalement produite par le système nerveux et permet de "préparer" le motoneurone à agir.

Il aurait une fonction d'excitation des motoneurones.

Dans des conditions normales, l'organisme dégrade très vite le glutamate immédiatement après son action.

Chez les patients atteints de S.L.A., il existe un défaut dans l'élimination du glutamate, ce qui conduit à son accumulation au contact du motoneurone. Le motoneurone est ainsi excité en permanence ce qui conduit à son altération progressive et à sa dégénérescence.

Ces travaux préliminaires nous ont conduit à essayer une substance ayant comme effet de diminuer la sécrétion du glutamate. L'essai a été conduit entre juin 1990 et novembre 1991 en incluant 150 patients et contre placebo (substance neutre substituée à un médicament ; voir note en fin de document).

Les résultats que nous avons obtenus sont extrêmement encourageants. Il existe en effet un ralentissement évolutif lorsque l'on compare le groupe traité par le produit avec le groupe témoin. Ce ralentissement varie entre 10 et 50% selon les groupes de malades.

Ce résultat est d'une importance considérable, car il confirme l'hypothèse de l'action possible du glutamate (et ouvre ainsi la voie à d'autres substances éventuellement plus actives), et qu'il constitue la première avancée thérapeutique depuis que la maladie a été décrite il y a plus de 100 ans.

Cependant, ce résultat demande à être confirmé pour deux raisons qui sont d'ailleurs impliquées :

- toute étude exige deux essais pour s'assurer définitivement qu'un produit est actif (il a pu y avoir des causes d'erreurs dans la première étude qui sont passées inaperçues) ; le nombre de malades est un peu insuffisant pour être certain de l'action du produit.

- l'autre raison qui nous oblige à refaire un autre essai est que nous ne connaissons pas encore la dose réellement la plus active du produit. En effet, ce médicament n'a jamais été étudié auparavant, et le premier essai a donc été conduit en utilisant une dose considérée comme moyenne.

Cependant nous ne sommes pas certains que cette dose est la plus adaptée et il nous faut donc essayer des doses plus et moins importantes.

L'étude des doses et la confirmation de la première étude font donc partie des objectifs de la deuxième étude qui doit débiter en décembre 1992.

Cette étude est très importante puisqu'elle portera sur plus de 600 malades et qu'elle impliquera plusieurs pays dont l'Angleterre, et probablement l'Espagne.

Comme nous l'avons vu, cet essai européen est mené simultanément aux essais avec des facteurs de croissance qui sont effectués aux Etats-Unis.

Il est licite d'envisager que facteur de croissance et anti-glutamate peuvent être complémentaires et nous avons déjà planifié pour fin 1994 des essais d'étude de complémentarité des deux types de médicaments, si les facteurs de croissance s'avèrent avoir réellement une action.

Professeur Vincent Meininger