



Spasticité dans la SLA et la sclérose latérale primaire: comprendre les mécanismes, traiter les symptômes:

Investigateur: Luc Dupuis, Strasbourg, France

Subvention: 193 000€

Durée du projet: 3 ans



La spasticité est un des signes majeurs de la dégénérescence du motoneurone supérieur dans la SLA. L'une des conséquences de la spasticité est l'apparition de contractions musculaires spastiques chez certains patients, notamment ceux atteints de sclérose latérale primaire, la forme de SLA touchant uniquement le motoneurone supérieur. Le développement d'une spasticité est douloureux et il n'y a que peu d'options thérapeutiques en dehors de la physiothérapie. Jusqu'à aujourd'hui, aucun traitement pharmacologique de la spasticité n'a été spécifiquement testé pour la SLA ou la sclérose latérale primaire.

Des travaux récents ont démontré que la spasticité qui apparaît après une lésion de la moelle épinière (LME) était due à des altérations d'un neurotransmetteur appelé sérotonine. Au cours de la LME, les axones sérotonergiques sont coupés, ce qui sous-tend le développement de la spasticité. Nous avons récemment observé que les niveaux de sérotonine plaquettaire étaient diminués chez les patients SLA, et que ces niveaux étaient positivement corrélés à la survie des patients SLA. De plus, nos premiers résultats indiquent que les neurones sérotonergiques dégénèrent chez les patients SLA et que les niveaux de sérotonine sont diminués dans la moelle épinière de modèles murins de SLA. Enfin, la cyproheptadine, une molécule agissant sur le système sérotonergique a une activité anti-spastique puissante chez les souris atteintes de SLA. Ces résultats suggèrent que la perte des neurones sérotonergiques est une cause probable de spasticité au cours de la SLA.

Ce projet vise à :

- (i) comprendre les mécanismes qui provoquent la dégénérescence des neurones sérotonergiques et la spasticité dans les modèles animaux. Pour cela, nous réaliserons des



expériences génétiques, pharmacologiques, moléculaires et électrophysiologiques pour comprendre comment la perte de sérotonine amène à la spasticité.

- (ii) Réaliser un essai clinique pilote pour évaluer l'effet de la cyproheptadine sur la spasticité des patients. Notre objectif est de réaliser un essai clinique en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo et avec un design séquentiel ("cross-over") de la cyproheptadine chez les patients atteints de sclérose latérale primaire ou de SLA avec une atteinte majeure du motoneurone supérieur.

La recherche sera menée à la fois à Strasbourg (recherche expérimentale) et Ulm (recherche clinique).

Luc DUPUIS est chargé de recherches à l'INSERM U692 (Strasbourg) et professeur invité au département de Neurologie de l'université d'Ulm (Allemagne).

Cinq publications majeures:

Dupuis L, et al. Safety and efficacy of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial

Braunstein KE et al.. A point mutation in the dynein heavy chain gene leads to striatal atrophy and compromises neurite outgrowth of striatal neurons. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 15;19(22):4385-98.

Dupuis L, et al., Muscle mitochondrial uncoupling dismantles neuromuscular junction and triggers distal degeneration of motor neurons. *PLoS One.* 2009;4(4):e5390.

Dupuis L, et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13):1004-9.

Dupuis L, et al., Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2011 Jan;10(1):75-82.