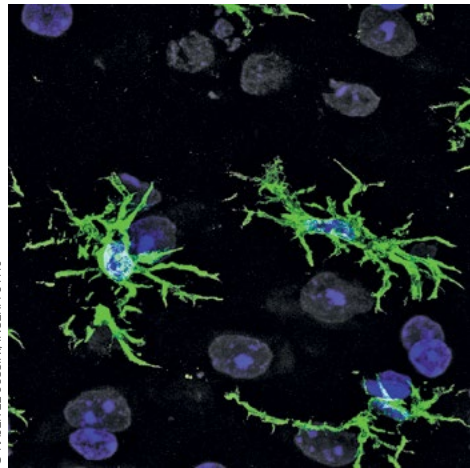
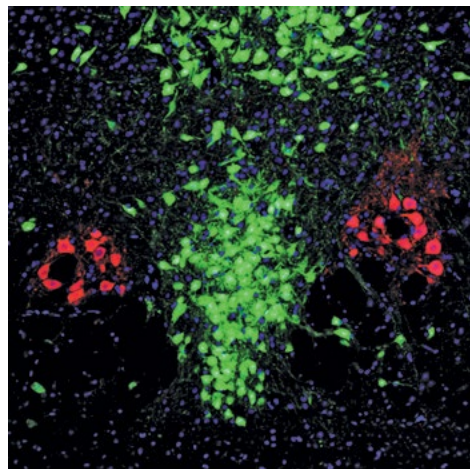


SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Un nouvel angle d'attaque contre la maladie ?



© HAJER EL OUSSINI/INSERM U1118



Dans la sclérose latérale amyotrophique, les neurones producteurs de sérotonine dégèrent. En s'intéressant aux conséquences de ce processus, une équipe Inserm vient de mettre en lumière l'influence que ce neurotransmetteur pouvait avoir sur l'évolution de la maladie. Les chercheurs pensent d'ailleurs en avoir déduit de nouvelles pistes thérapeutiques.

Entre 3 et 5 ans. C'est, en règle générale, l'espérance de vie des patients en France après le diagnostic de

sclérose latérale amyotrophique (SLA), aussi appelée maladie de Charcot. En cause dans cette terrible pathologie : la dégénérescence des neurones moteurs, ceux qui innervent les muscles et nous permettent de bouger. Mais d'autres cellules cérébrales sont également touchées. L'équipe de Luc Dupuis (☛) s'intéresse au rôle des neurones producteurs de

serotonine, un des principaux neurotransmetteurs de notre système nerveux : « *Ce sont des neurones "à tout faire". Ils ne font rien seuls, mais ils amplifient ou réduisent de nombreux effets biologiques* », explique-t-il. Ses récents travaux permettent de lever un peu le voile sur leur implication dans l'évolution de la SLA.

La sérotonine active, par exemple, un groupe de neurones « coupe-faim », dits mélanocortinergiques, au niveau du récepteur 5-HT2C. Dans une première étude, les chercheurs ont montré que l'absence de sérotonine rendait ces neurones inactifs et augmentait la prise alimentaire de souris SLA. On observe le même phénomène chez les patients humains mais celui-ci s'accompagne d'une perte de poids des malades, encore mal comprise : en effet, la logique voudrait, au

contraire, qu'ils grossissent puisqu'ils mangent plus ! La prise de poids est, en outre, un facteur de survie déterminant pour les patients SLA. En Allemagne, Albert Ludolph, collaborateur de l'équipe de recherche, a donc testé, pour la première fois, l'influence de la pioglitazone sur 219 de ses patients. Normalement, cette molécule inactive les neurones mélanocortinergiques, ce qui peut aider les malades souffrant d'autres pathologies à manger plus, donc à prendre du poids. Mais ce n'est pas le cas pour les patients atteints de SLA. D'après Luc Dupuis, « *c'est le premier essai sur la pioglitazone où les patients traités n'ont pas pris de poids* ». Elle n'a aucun effet sur leurs neurones « coupe-faim » car ceux-ci sont déjà inhibés par l'absence de sérotonine. Reste que ces conclusions n'expliquent toujours pas l'amaigrissement des malades.

Une seconde étude, menée avec Luc Maroteaux (☛), a ensuite permis de découvrir qu'un autre récepteur à la sérotonine joue également un rôle dans le développement de la SLA : 5-HT2B. Présent à la surface de la microglie – des phagocytes à l'activité neuroprotectrice – il est activé par la sérotonine et aide ces cellules à survivre au cours de la maladie. En outre, retirer le gène codant pour ce récepteur chez des souris SLA entraîne une progression plus rapide de la maladie, et donc, une mort prématurée.

5-HT2B a donc un pouvoir protecteur contre la SLA. Ce que Luc Dupuis a confirmé avec des malades humains : « *Nous avons vu que les patients qui vivaient le plus longtemps étaient ceux avec le plus de récepteurs 5-HT2B dans la moelle épinière* ».

Ces résultats permettent désormais à Luc Dupuis d'imaginer une molécule idéale : un agoniste (☛) de la sérotonine, qui puisse se lier au récepteur 5-HT2B afin de ralentir la neurodégénérescence, mais sans avoir d'effets coupe-faim en se liant à 5-HT2C. Sans guérir la SLA, ce nouveau traitement pourrait améliorer l'espérance de vie des malades. ■

François Maginot

Agoniste

Molécule ayant les mêmes propriétés d'activation d'un récepteur membranaire que le messager habituel

☛ **Luc Dupuis** : unité 1118 Inserm – Université de Strasbourg, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence

☛ **Luc Maroteaux** : unité 839 Inserm – Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut du Fer-à-Moulin

☛ P. Vercautse et al. *Brain*, 16 mars 2016 doi : 10.1093/brain/aww004

☛ H. El Oussini et al. *Acta Neuropathol.* mars 2016 ; 131 (3) : 465-80