

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**Les biomarqueurs de la neuroinflammation pourraient-ils jouer un rôle dans le diagnostic et le pronostic de la sclérose latérale amyotrophique ?
Zoom sur CHIT1, YKL-40 et MCP-1**

Benoye, Noriane

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Les biomarqueurs de la neuroinflammation pourraient-ils jouer un rôle dans le diagnostic et le pronostic de la sclérose latérale amyotrophique ?

Zoom sur CHIT1, YKL-40 et MCP-1

Auteur : **Noriane Benoye**
Promoteur : **Prof. Dr. Koen Poesen**, Laboratory for molecular
neurobiomarker research – KU Leuven
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier mon promoteur, le Professeur Koen Poesen, biologiste clinicien à l'université catholique de Leuven, pour sa supervision et son aide à la précision de ma question de recherche.

Ensuite, je tiens à remercier chaleureusement Monsieur Charles Nicaise, professeur à l'université de Namur, pour la relecture de mon mémoire et les nombreux conseils et corrections qu'il y a apportés.

Je tiens également à remercier Monsieur Romain Siriez, doctorant à l'université de Namur, de sa disponibilité et de ses conseils face à mes nombreuses angoisses et questions.

Je voudrais remercier mes parents de m'avoir permis de réaliser ces études et d'avoir pris de leur temps pour la relecture de ce mémoire malgré que le monde scientifique ne soit pas leur domaine. Je remercie également mes amis pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ce parcours.

Enfin, je tiens à dédier ce travail à la mémoire de mon grand-père maternel, mon Pépé, qui a vécu sept années au-dessous de l'épée de Damoclès qu'est la sclérose latérale amyotrophique. J'espère que, de là où il est, il apprécie ce geste et m'adresse ce regard espiègle qui lui était si particulier.

Table des matières

1. Liste des abréviations	7
2. Introduction.....	9
2.1. Histoire	9
2.2. Présentation clinique	9
2.3. Epidémiologie.....	12
3. Défis actuels	14
3.1. Diagnostic	14
3.2. Pronostic.....	16
3.3. Traitements et prise en charge	18
4. Etiologie	20
4.1. Facteurs environnementaux	20
4.2. Facteurs génétiques	21
4.3. Mécanismes physiopathologiques	22
4.3.1. Défaut de transport nucléocytoplasmique	23
4.3.2. Altération du métabolisme de l'ARN et des protéines de liaison à l'ARN	24
4.3.3. Agrégation protéique due à une altération de la protéostasie	24
4.3.4. Altération de la réparation de l'ADN	24
4.3.5. Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif	25
4.3.6. Dysfonctionnement et dégénérescence des oligodendrocytes	25
4.3.7. Excitotoxicité induite par le glutamate	26
4.3.8. Transport axonal défectueux.....	26
4.3.9. Transport vésiculaire défectueux	27
4.3.10. Neuroinflammation.....	27
5. Biomarqueurs.....	29
5.1. Généralités	29
5.2. Biomarqueurs étudiés	30
5.2.1. Chitinases.....	30
5.2.1.1. Chitotriosidase.....	31
5.2.1.2. Chitinase-3-like protein 1	32
5.2.2. Monocyte chemoattractant protein 1	32
5.3. Mode opératoire des études analysées	33
5.3.1. <i>‘Les marqueurs inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien : des biomarqueurs pronostiques indépendants dans la sclérose latérale amyotrophique ?’ (Gille et al. 2019).....</i>	<i>33</i>

5.3.2.	<i>‘Les chitinases du LCR dans la sclérose latérale amyotrophique’</i> (Thompson et al. 2019)	33
5.3.3.	<i>‘Mesures transversales et longitudinales des protéines chitinases dans la sclérose latérale amyotrophique et expression de CHI3L1 dans les astrocytes activés’</i> (Vu et al. 2020)	34
5.3.4.	<i>‘Augmentation des taux de cytokines de MCP-1 et de la protéine inflammatoire macrophagique-Ibêta dans le liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.’</i> (Martinez et al. 2020)	35
5.3.5.	<i>‘La chitotriosidase comme biomarqueur du stade précoce de la sclérose latérale amyotrophique : une étude multicentrique’</i> (Steinacker et al. 2021)	35
5.4.	Résultats des études	37
5.4.1.	CHIT1	37
5.4.2.	YKL-40	40
5.4.3.	MCP-1	43
5.5.	Discussion	44
6.	Conclusion	47
7.	Méthodologie	48
8.	Bibliographie	49
9.	Annexes	55
9.1.	Critères d’Awaji-shima	55
9.2.	ALSFRS-R	56

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

1. Liste des abréviations

ALSFRS	<i>ALS functional rating scale</i> / Echelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Atrophie musculaire progressive
AMPA	Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalepropionique
AVQ	Activité de la vie quotidienne
CCL2	Chimiokine ligant 2
CHIT1	Chitinase 1 ou chitotriosidase
CHI3L1	<i>Chitinase-3-like protein 1</i> / Protéine 1 de type chitinase 3
CHMP2B	<i>Charged multivesicular body protein 2B</i>
CLPs	<i>Chitinase like proteins</i> / Protéines de type chitinase
C9orf72	<i>Chromosome 9 open reading frame 72</i>
C21orf2	<i>Chromosome 21 open reading frame 2</i>
DFT	Démence fronto-temporale
EAAT2	<i>Excitatory amino acid transporter 2</i> / Transporteur d'acides aminés excitateurs 2
ECAS	<i>Edinburgh Cognitive and Behaviour Screen</i> / Echelle cognitive et comportementale d'Edimbourg
ELISA	<i>Enzyme linked ImmunoSorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> / Agence européenne des médicaments
EMG	Electromyogramme
ENMG	Electroneuromyographie
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> :
FMN	Fédération Mondiale de Neurologie
HR	Hazard ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalorachidien
MBP	<i>Myelin basic protein</i> / Protéine basique de la myéline
MCP-1	<i>Monoattractant chemokine protein 1</i> / Protéine 1 chimioattractante des monocytes
MCT-1	<i>Monocarboxylate transporter 1</i> / Transporteur 1 monocarboxylate
MND	<i>Motor neurone disease</i> / Maladie des motoneurones
MNI	Motoneurone inférieur
MNS	Motoneurone supérieur

NEK1	<i>NIMA-related kinase 1</i>
NfL	<i>Neurofilament light chain</i> / Neurofilament à chaîne légère
NIH	<i>National Institutes of Health</i> / Institut national de la santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPC	<i>Oligodendrocyte progenitor cell</i> / Cellules précurseurs d'oligodendrocytes
PBP	Paralysie bulbaire progressive
pNfH	<i>phosphoryled neurofilament heavy chain</i> / Chaînes lourdes de neurofilaments phosphorylés
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> / Espèces réactives de l'oxygène
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SLP	Sclérose latérale primitive
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SOD1	Superoxyde dismutase 1
TARDBP	<i>Transactive response DNA binding protein</i>
TDP-43	<i>Transactive response DNA binding protein 43 kDa</i> / La protéine de liaison à l'ADN TAR 43
UE	Union européenne
YKL-40	<i>Chitinase-3-like protein 1</i> / Protéine 1 de type chitinase 3

Tableau 1 : liste des abréviations

2. Introduction

2.1. Histoire

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative qui fut décrite pour la première fois en 1869 par le neurologue français Jean-Martin Charcot. C'est de ce dernier qu'est originaire le nom populaire dans les pays francophones de maladie de Charcot. Aux Etats-Unis, la maladie est plus communément appelée maladie de Lou-Gehrig en souvenir du joueur de baseball américain du même nom décédé des suites de la SLA (Ma and Li 2019).

Les premières traces de l'appellation « sclérose latérale amyotrophique » remontent à 1874 dans les résumés des leçons de Charcot à la Salpêtrière à Paris. Ce dernier a tiré cette appellation de l'observation post-mortem de changements sclérotiques dans les zones latérales de la moelle épinière et de la mise en évidence clinique d'atrophie musculaire (Goetz 2000; Corcia and Meininger 2019).

2.2. Présentation clinique

La SLA se caractérise par la dégénérescence des motoneurones supérieurs (MNS) et inférieurs (MNI) dans la région bulbaire, cervicale, thoracique et/ou lombosacrée (CIM-11, version 5/2021). Les motoneurones sont des cellules neuronales appartenant au système nerveux central (SNC) impliquées dans la transmission de l'information neuronale vers les muscles. Les MNS ou motoneurones centraux transmettent l'influx nerveux du cortex cérébral vers la moelle épinière tandis que les MNI ou motoneurones périphériques acheminent l'influx de la moelle épinière vers les muscles, leurs axones s'étendent donc en dehors du SNC dans le système nerveux périphérique (SNP) (Stifani 2014). Une dégénérescence des motoneurones a donc des répercussions sur les muscles avec une dénervation progressive de ceux-ci (Wijesekera and Leigh 2009).

L'atteinte des MNS peut se traduire par une hyperréflexie, une augmentation du tonus musculaire et la lenteur de certains mouvements. L'atteinte des MNI quant à elle se caractérise par une faiblesse et une atrophie musculaire, des fasciculations et une diminution du tonus musculaire (Ferguson and Elman 2007).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe la SLA dans les maladies des motoneurones (*Motor neurone disease*, MND). Les MND sont des troubles neurodégénératifs affectant les MNS et/ou les MNI (CIM-11, version 5/2021). Parmi les MND, on peut compter la paralysie bulbaire progressive (PBP), l'atrophie musculaire progressive (AMP), la sclérose latérale primaire (SLP), qui seraient toutes des formes cliniques de la SLA. Malgré des mécanismes moléculaires communs, l'inclusion de ces syndromes dans la SLA reste controversée (Wijesekera and Leigh 2009). D'après la révision des critères El Escorial en 2015, les phénotypes restreints de la SLA qui sont acceptés sont la PBP, le syndrome du bras fléchi et de la jambe fléchi, l'AMP et la SLP (Ludolph et al. 2015).

La présentation clinique de la SLA est très hétérogène, le phénotype moteur dépend notamment de trois variables : la localisation des premiers symptômes, le mélange relatif des déficits des MNS et des MNI et la vitesse de progression (Ravits and La Spada 2009).

Si on classe la maladie en fonction de la localisation des premiers symptômes, on distingue la SLA à début spinal de la SLA à début bulbaire mais également de la SLA à début respiratoire.

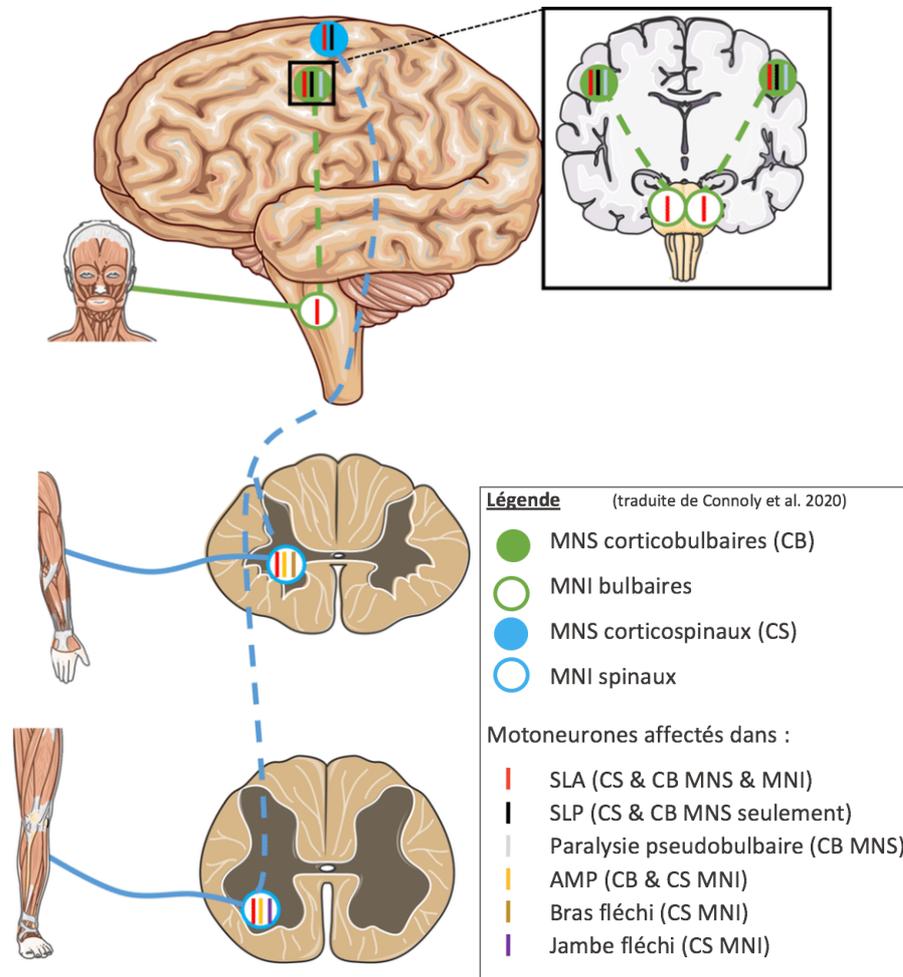
La SLA spinale est la forme la plus courante, elle touche deux tiers des patients et se caractérise par l'apparition asymétrique d'une faiblesse et une atrophie des muscles des membres supérieurs ou inférieurs (Masrori and Van Damme 2020), des fasciculations et des crampes peuvent avoir précédées ces signes (Wijesekera and Leigh 2009).

La SLA bulbaire se caractérise quant à elle par une atrophie des muscles de la région de la tête et du cou entraînant le plus souvent une dysarthrie et une dysphagie (Masrori and Van Damme 2020). Ce problème de déglutition en combinaison avec une faiblesse des motoneurones de la partie inférieure du visage mène très souvent à de la sialorrhée. L'atteinte des membres survient généralement dans les 1 à 2 ans après le diagnostic (Wijesekera and Leigh 2009).

Le premier signe de la maladie est rarement une faiblesse respiratoire, ce type représente environ 3% des cas et est associé à un pronostic plus grave (Masrori and Van Damme 2020; Tard et al. 2017). Lorsque c'est le cas, le patient peut souffrir de difficultés à respirer, de gênes respiratoires en position couchée, de migraines matinales, de somnolence en journée, d'anorexie, de problèmes d'humeur, etc (Wijesekera and Leigh 2009).

Comme dit précédemment, le phénotype de la maladie peut également différer selon le mélange relatif des déficits des MNS et des MNI. La *figure 1* permet de bien visualiser les implications des motoneurones dans les différents phénotypes.

Figure 1 : Rôle des MNS et MNI dans les différents phénotypes (Connolly et al. 2020)



Rarement, la maladie peut commencer par une atteinte pure des MNI, on parle alors d'AMP (Tard et al. 2017). En général, l'AMP débute dans les membres mais les patients peuvent parfois présenter une dysphagie. Dans la moitié des cas, la maladie évolue vers une SLA classique avec une atteinte des MNS (Wijesekera and Leigh 2009).

Une atteinte pure des MNS est également possible, il s'agit de la SLP (Tard et al. 2017) dont l'inclusion dans la SLA est débattue (Wijesekera and Leigh 2009). Récemment, une étude a mis en évidence plusieurs familles avec des cas de SLA et de SLP, ces données vont dans le sens d'un continuum entre les deux (Corcia et al. 2021). La plupart du temps, les symptômes apparaissent dans les membres avec une spasticité et une lenteur des mouvements. Cependant, ils peuvent aussi apparaître au niveau bulbaire. Pour être qualifié de SLP, le patient ne doit pas

avoir de fasciculations, d'atrophie musculaire et de signe de dénervation à l'électromyogramme (EMG) dans les quatre ans après le début des symptômes. La SLP peut évoluer vers une SLA (Masrori and Van Damme 2020).

Les syndromes du bras fléchi et de la jambe fléchie sont des présentations cliniques avec des signes d'atteintes des MNI prépondérants, dans les membres supérieurs et inférieurs respectivement. Le syndrome du bras fléchi se caractérise par des faiblesses symétriques qui progressent des muscles proximaux vers les muscles distaux et par une atteinte de la région bulbaire dans près de 80% des cas (Masrori and Van Damme 2020). Le syndrome de la jambe fléchie, quant à lui, est caractérisé par une faiblesse et une atrophie à début distal avec une progression lente vers la région bulbaire et les membres supérieures.

Des anomalies cognitives sont parfois associées à la SLA, elles peuvent apparaître avant ou après les symptômes moteurs. D'après une étude, environ 20% des patients présentent une démence fronto-temporale (DFT) et 30% des patients souffrent de troubles comportementaux et/ou cognitifs (Chio et al. 2019).

2.3. Epidémiologie

Bien que la SLA soit une maladie rare, elle fait partie des maladies neurodégénératives les plus fréquentes après la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Renton, Chio, and Traynor 2014). D'après une méta-analyse réalisée en 2019, la prévalence et l'incidence mondiale brute de la SLA sont de, respectivement, 4,42 (IC 95% : 3,92-4,96) par 100.000 habitants et 1,59 (IC 95% : 1,39-1,81) par 100.000 personnes-années (Xu et al. 2020). Ces chiffres combinés reflètent l'espérance de vie limitée.

En Europe, le taux d'incidence est de 2,31 (IC 95% : 2,08-2,55) et la prévalence de 6,22 (IC 95% : 5,24-7,40), ces mesures statistiques sont plus élevées qu'en Asie et en Amérique Latine (Brown et al. 2021). Ces différences vont à l'encontre d'une uniformité de la prévalence et de l'incidence à travers l'Occident comme on le pensait il y a une dizaine d'année (Wijesekera and Leigh 2009) mais elles supportent la théorie d'une uniformité entre l'Europe, l'Amérique du Nord et la Nouvelle-Zélande ((Marin et al. 2017).

Certaines régions du Pacifique occidental possèdent une prévalence de la SLA 50 à 100 fois plus élevée que partout ailleurs avec une association à la démence et au Parkinsonisme (Wijesekera and Leigh 2009).

Les sexes ne sont pas égaux face à la maladie, en effet l'incidence est plus élevée chez les hommes avec un ratio de 1,5/1. Cette prédominance masculine serait due à une exposition plus importante des hommes aux facteurs de risque, à un effet hormonal protecteur chez la femme et à un défaut d'inclusion des femmes dans les registres des patients atteints de la maladie (Kiernan et al. 2011). Cependant, la tendance s'inverse chez les plus de 70 ans où le ratio homme/femme est de 1/1,25 (Connolly et al. 2020).

Dans la majorité des cas, la maladie est sporadique, cependant, il existe une forme familiale qui représente 5,1% des malades où plusieurs membres d'une même famille sont atteints (Byrne et al. 2011). En comparaison à la forme sporadique, la forme familiale touche autant les hommes que les femmes et a un pronostic plus sombre (Kiernan et al. 2011).

Le pic d'incidence de la SLA se situe entre 58 et 63 ans pour la forme sporadique tandis que la forme familiale apparaît une décennie plus tôt, entre 47 et 52 ans (Kiernan et al. 2011). La maladie démarre rarement avant l'âge de 30 ans, cela représente à peu près 5% des patients atteints. Lorsque la maladie se présente avant 25 ans, on parle de SLA juvénile, cette forme rare a souvent une progression lente et un meilleur pronostic de survie (Wijesekera and Leigh 2009; Connolly et al. 2020).

3. Défis actuels

Les défis actuels de la recherche sur la SLA concernent notamment la découverte de biomarqueurs de diagnostic et de pronostic mais aussi de traitement agissant sur les mécanismes physiopathologiques de mieux en mieux connus.

3.1. Diagnostic

Actuellement, le diagnostic de la SLA est posé grâce à l'investigation clinique, l'EMG et l'exclusion d'autres maladies, il n'existe pour l'instant aucun test diagnostic ou biomarqueurs validés. C'est pourquoi ce dernier est compliqué et souvent retardé (Kiernan et al. 2011).

Le délai moyen entre le diagnostic et l'apparition des premiers symptômes est de 14 mois. Ce délai comprend le temps avant que le patient ne prenne rendez-vous chez son médecin généraliste (2 mois), le temps avant qu'il soit dirigé vers un neurologue et le consulte (8 mois) et enfin le temps pour que celui-ci pose le diagnostic (4 mois) (Chio 1999).

D'après une enquête internationale, le délai important entre le diagnostic et l'apparition des symptômes peut s'expliquer par quatre raisons (Chio 1999) :

- Le nombre important de maladies avec des symptômes similaires ;
- Des résultats ou des fausses interprétations de test cliniques qui ne collent pas avec le diagnostic de la SLA ;
- L'ignorance des médecins non-neurologues face à cette maladie qui peut augmenter le délai avant d'adresser le patient à un neurologue ;
- Une présentation clinique peu fréquente.

Les conséquences d'un diagnostic retardé ou erroné sont énormes. Tout d'abord, la prise en charge du patient n'est pas adéquate, pire, des traitements ou des interventions inutiles pourraient le mettre en danger. Ensuite, la découverte d'un diagnostic incurable après celui d'une maladie sans gravité est très éprouvante psychologiquement pour le patient et sa famille.

Malgré que la présentation clinique de la SLA soit très hétérogène, certaines caractéristiques cliniques suggèrent de manière importante la SLA (Statland et al. 2015) :

- Apparition insidieuse d'une faiblesse indolore et d'une amyotrophie d'un membre qui progresse habituellement vers le membre opposé par rapport au plan sagittal ;
- Apparition insidieuse d'une dysarthrie ou d'une dysphagie suivie d'une atteinte motrice des membres ;
- Raideur musculaire progressive et spasticité avec crampes musculaires et fasciculations ;
- Maladie respiratoire restrictive inexplicquée suggérant une faiblesse diaphragmatique ;
- Chute de la tête avec des signes d'atteinte des MNS.

L'électroneuromyographie (ENMG) est essentielle au diagnostic de la SLA, elle combine à la fois l'EMG qui étudie l'activité électrique des muscles grâce à une aiguille-électrode et l'électroneurographie qui examine la conduction des influx nerveux grâce à des stimuli électriques provoqués par des électrodes de surface (Mansukhani and Doshi 2008; Lenglet and Camdessanche 2017). Elle permet de détecter l'atteinte des MNI, notamment en recherchant des activités électriques anormales au repos comme des potentiels de fasciculations.

Comme dit précédemment, un grand nombre de maladies a des symptômes similaires à la SLA, obligeant le neurologue à réaliser de nombreux tests pour éliminer ces diagnostics différentiels. Parmi ces tests, on peut compter l'analyse de l'EMG, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de la ponction lombaire, de la sérologie, etc (Kiernan et al. 2011). Les maladies les plus souvent associées à un diagnostic incorrect de la SLA sont la neuropathie motrice multifocale et la maladie de Kennedy (Traynor et al. 2000).

Afin de permettre une standardisation des recherches cliniques, la Fédération Mondiale de Neurologie (FMN) a établi des critères permettant d'inclure les patients dans différents sous-groupes de certitude du diagnostic : certain, probable, possible ou suspect. Ces critères sont les critères d'El Escorial (Agosta et al. 2015). A la fin des années 90, ces critères ont été mis à jour à Airlie House et le sous-groupe « SLA probable soutenue par le laboratoire » a été ajouté pour tenir compte de l'électrophysiologie en plus de la localisation des dégénérescences des motoneurons (Agosta et al. 2015; Ludolph et al. 2015). Toutefois, ces critères manquent toujours de sensibilité surtout dans les stades précoces de la maladie (Lenglet and Camdessanche 2017).

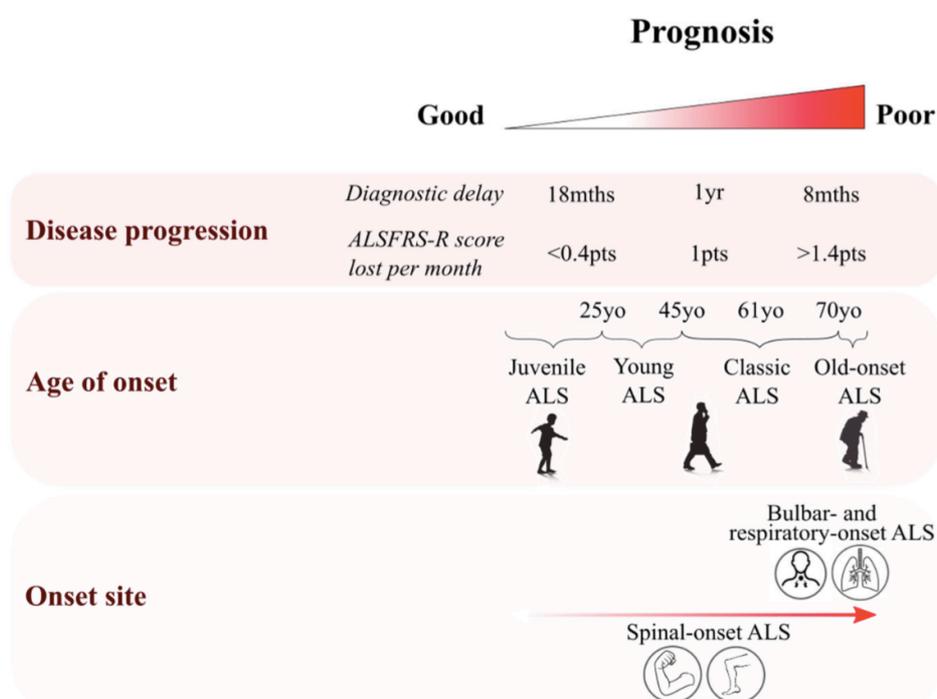
A la fin de l'année 2006, une conférence de consensus a eu lieu, elle a réévalué les critères El Escorial et a défini les critères d'Awaji-shima en se basant sur la neurophysiologie (voir annexe 9.1) (de Carvalho et al. 2008). Parmi les changements, la disparition de la catégorie « SLA probable soutenue par le laboratoire » peut être comptée car ces critères place sur le même pied d'égalité les tests électrodiagnostics et les lésions des MNI (Lenglet and Camdessanche 2017). Cependant, les études se contredisent quant à savoir lesquels de ces critères sont les plus sensibles (Geevasinga et al. 2016).

3.2. Pronostic

La SLA a un pronostic sombre, l'espérance de vie est comprise en moyenne entre 2 et 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Statistiquement, la survie médiane est de 30 mois et seul 20% des patients survivent plus de 5 ans (Kiernan et al. 2011). Le célèbre physicien et cosmologiste Stephen Hawking a défié toutes les statistiques en vivant plus de 50 ans après qu'ait été posé le diagnostic de SLA (Westeneng et al. 2018).

Le plus souvent, les patients décèdent d'une insuffisance respiratoire suite à la dégénérescence des motoneurons phréniques qui innervent le diaphragme et assurent la ventilation. (Niedermeyer, Murn, and Choi 2019).

Figure 2 : Pronostic en fonction des caractéristiques cliniques (Connolly et al. 2020)



Légende : ALS = SLA

Certains facteurs sont associés à un pronostic plus sombre comme la forme bulbaire, les symptômes respiratoires précoces et l'apparition de la maladie à un âge tardif. A contrario, certains caractéristiques cliniques et phénotypes sont associés à une meilleure survie, c'est le cas de l'apparition à un âge précoce, des syndromes des membres fléchis, de l'AMP et de la SLP (voir *figure 2*) (Kiernan et al. 2011; Connolly et al. 2020).

L'échelle d'évaluation fonctionnelle de la SLA (*ALS functional rating scale*, ALSFRS) est un outil qui permet d'évaluer la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne (AVQ) à travers un questionnaire. En 1999, une version révisée qui prenait mieux en compte les dysfonctionnements respiratoires a été validée (ALSFRS-R, voir annexe 9.2). Le questionnaire comprend 12 questions, des points sont attribués en fonction de la proposition qui correspond le mieux au patient, plus le score final est bas plus le patient a des difficultés à accomplir les AVQ. La corrélation significative entre le score de l'ALSFRS-R et la qualité de vie explique que l'échelle soit aussi bien utilisée dans les études que dans la pratique clinique (Cedarbaum et al. 1999).

Une limite possible de l'ALSFRS-R pour son utilisation en tant que biomarqueur de pronostic de survie des malades est le fait qu'elle ne prenne pas en compte la durée des symptômes. C'est pourquoi un calcul du taux de progression de la SLA a été développé par une étude japonaise (Labra et al. 2016) :

$$\text{Taux de progression} = \frac{48 - (\text{score ALSFRS-R le plus récent})}{\text{Durée des symptômes (mois)}}$$

Plus la progression de la maladie est rapide plus le taux de progression est élevé. L'étude menée par Labra et al. a séparé les patients en trois groupes de progression et a défini les taux de progression seuils (Labra et al. 2016) :

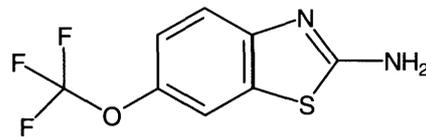
- Progression lente : taux de progression < 0,47 points/mois
- Progression intermédiaire : 0,47 < taux de progression < 1,11 points/mois
- Progression rapide : taux de progression > 1,11 points/mois

3.3. Traitements et prise en charge

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif pour la SLA mais des traitements palliatifs et des mesures non pharmacologiques peuvent être instaurés. La prise en charge de la maladie est pluridisciplinaire et s'établit avec l'aide de nombreux professionnels de la santé comme les neurologues, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les logopèdes, les pneumologues...

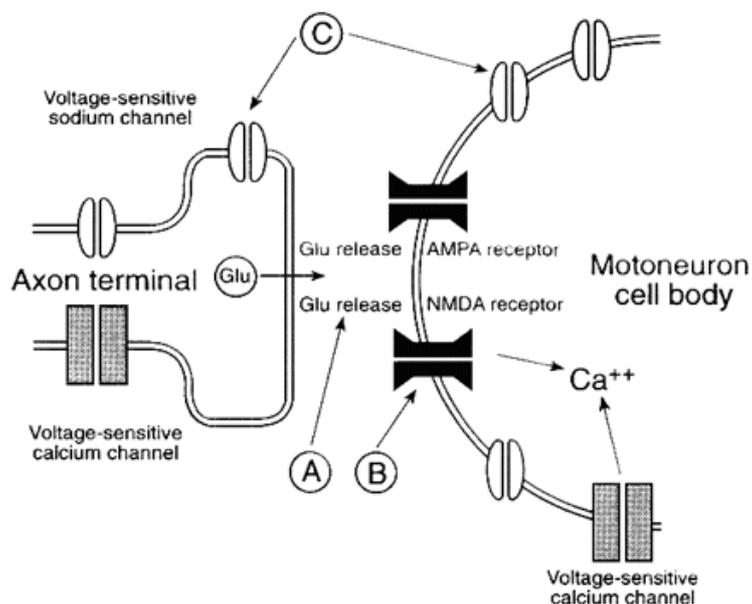
Dans l'Union européenne (UE), la seule molécule ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement étiologique de la SLA est le riluzole (Cintas 2006). En Belgique, quatre spécialités avec du riluzole sont disponibles (CBIP).

Figure 3 : Structure chimique du riluzole (Bryson, Fulton, and Benfield 1996)



Le riluzole est indiqué pour prolonger la survie et le délai avant la nécessité d'une ventilation mécanique assistée (RCP Rilutek®). La posologie recommandée est de 50 mg deux fois par jour en dehors des repas (Bryson, Fulton, and Benfield 1996). Les formulations galéniques du riluzole sont des comprimés mais également une suspension de 5 mg/mL, l'intérêt de cette dernière est évident au vu des sondes entérales souvent présentes chez les patients atteints.

Figure 4 : Mécanismes d'action possibles du riluzole (Doble 1996)



Le mécanisme d'action du riluzole n'est pas encore totalement élucidé, il aurait notamment une action sur la synapse neuronale en inhibant la libération de glutamate (A), en inhibant les récepteurs d'acides aminés excitateurs (B) et en inactivant les canaux sodiques voltage-dépendants (C) (Bryson, Fulton, and Benfield 1996; Doble 1996).

En 2011, la FDA a autorisé le Nuedexta® pour le traitement symptomatique des attaques pseudobulbaires dont les patients atteints de SLA peuvent souffrir. Ces attaques se caractérisent par des épisodes de rires et de pleurs involontaires (Cruz 2013). L'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) avait également accordé une AMM en 2013 mais cette dernière a été retirée en 2016 à la demande du titulaire (Décision d'exécution de la commission du 2.3.2016/1443).

Hors UE, l'édaravone (Radicava®) a obtenu une AMM dans certains pays comme le Canada, la Suisse et les Etats-Unis. Cette molécule est un piègeur de radicaux libres. Dans les expérimentations sur modèles animales de SLA, il a été démontré qu'elle diminuait le stress oxydatif et empêchait la mort des motoneurones (Writing and Edaravone 2017). Cependant, l'édaravone n'a montré une efficacité que chez un spectre étroit de patients atteints, la méthodologie de l'étude est controversée et le mode d'administration sous forme de perfusion non apprécié (Masrori and Van Damme 2020) .

En 2021, trois essais cliniques prometteurs ont échoué en phase avancée, celui de Biogen, d'Alexion Pharmaceuticals et de Brainstorm Therapeutics (Bell 2021). La société Amylyx a quant à elle introduit une demande d'AMM aux Etats-Unis et au Canada et tout récemment auprès de l'EMA pour un médicament qui retarderait la perte de fonction et prolongerait la survie (Bell 2021). Ce médicament est une association du phénylbutyrate de sodium et de l'ursodoxicoltaurine qui a montré en phase 2 d'une étude clinique de 6 mois une diminution du déclin clinique.

Les thérapies géniques sont également au cœur des recherches pour le traitement des cas de SLA associée à des mutations de gènes connues (Masrori and Van Damme 2020).

4. Etiologie

Comme la plupart des maladies neurodégénératives, l'étiologie de la SLA serait multifactorielle avec une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (Masrori and Van Damme 2020).

4.1. Facteurs environnementaux

L'âge et le sexe masculin sont des facteurs de risque indéniables au développement de la SLA. De nombreuses études ont suggéré d'autres facteurs de risque avec seulement une corrélation et non une relation causale. Par exemple, d'après une étude suédoise, le fait de grandir avec des frères et sœurs plus jeunes augmenterait les risques de SLA, ce qui pourrait être liée à l'augmentation de l'exposition aux infections infantiles (Fang et al. 2008).

L'exercice physique intensif tout au long de la vie serait également un facteur de risque, une incidence augmentée a notamment été observée dans les forces armées américaines et chez les joueurs de football italiens (Kiernan et al. 2011). En outre, les études ont démontré une association entre les traumatismes crâniens et les maladies neurodégénératives or les joueurs de football sont exposés à des chocs répétés au niveau de la tête, cela pourrait donc expliquer l'incidence accrue de SLA chez les joueurs de football professionnels (Russell et al. 2021).

Certaines neurotoxines sont également des facteurs de risque. L'incidence accrue de SLA sur l'île de Guam, dans le Pacifique, peut être expliquée par l'une d'elles. En effet, les habitants de l'île s'exposent à la neurotoxine du cycadier, la β -méthyl-amino-L-alanine, en consommant des chauves-souris qui se nourrissent de graines de cycadier (Cox and Sacks 2002; Kiernan et al. 2011) ou en consommant directement ses graines. La diminution des cas de maladie avec la réduction de l'exposition aux neurotoxines de cycadier va dans le sens d'une causalité (Spencer, Palmer, and Kisby 2020).

Une enquête géospatiale aux Etats-Unis a démontré que l'exposition à certains pesticides augmente le risque au développement de SLA. Les corrélations statistiquement significatives les plus importantes ont été montrées avec le chlorpyrifos, le glyphosate, le carbaryl et l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique. Ces pesticides ont une action neurotoxique et provoquent in vitro et in vivo des altérations pathologiques (Andrew et al. 2021).

Nelson et al. ont montré qu'il y avait une association significative entre la consommation de cigarette et le risque de SLA. L'effet serait dose dépendant et les fumeurs actifs sont associés au risque le plus important (Nelson et al. 2000).

Récemment, une corrélation a été établie dans les Alpes françaises entre la consommation de fausses morilles et le développement de la SLA. La gyromitrine est la neurotoxine présente dans ces champignons auparavant dits comestibles qui serait responsable de la neurodégénérescence. Ce constat montre l'importance d'étudier les expositions exogènes comme l'alimentation chez les personnes atteintes de SLA (Lagrange et al. 2021).

4.2. Facteurs génétiques

La SLA familiale représente 5 à 10% des cas, le plus souvent, l'hérédité est dominante et liée aux autosomes mais des cas d'hérédité récessive et liée à X ont également été établis (Volk et al. 2018). Les mutations génétiques sont responsables d'environ 80% des SLA familiales contre 5 à 10% des formes sporadiques (Al-Chalabi, van den Berg, and Veldink 2017). Seules les mutations les plus fréquemment associées à la SLA seront abordées ici.

Le premier gène associé à la SLA a été découvert en 1993, il s'agit d'un gène du chromosome 21q22 codant pour l'enzyme superoxyde dismutase 1 (SOD1). Les mutations de ce gène seraient présentes dans 20% des SLA familiales et dans 1 à 2% des SLA sporadiques. La conséquence de ces mutations n'est pas encore totalement élucidée mais elle provoquerait un gain de fonction toxique plutôt qu'une perte de fonction de l'enzyme. En effet, il y aurait production de radicaux libres et perturbation des fonctions cellulaires par une tendance à l'agrégation de la protéine due à un mauvais repliement (Masrori and Van Damme 2020; Shaw 2005; Kiernan et al. 2011).

A la fin des années 2000, les mutations de deux autres gènes ont été associées à 3 à 5% des formes familiales et moins de 1% des formes sporadiques de la SLA, ce sont les gènes TARDBP (*Transactive response DNA binding protein*) et FUS (*Fused in Sarcoma*) codant pour la protéine de liaison à l'ADN et à l'ARN TAR 43 (*Transactive response DNA binding protein 43 kDa*, TDP-43) et la protéine de liaison à l'ARN FUS respectivement (Masrori and Van Damme 2020). D'après l'étude de Wang et al., les mutations du gène FUS influencent négativement le système de réparation de l'ADN des motoneurones menant à leur dégénérescence (Wang et al. 2018).

Les mutations du *chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72)* ont été liées à la SLA en 2011, elles sont présentes dans 30 à 50% des SLA familiales et dans 7 à 10% des SLA sporadiques avec notamment l'expansion de répétition hexanucléotidique (Masrori and Van Damme 2020).

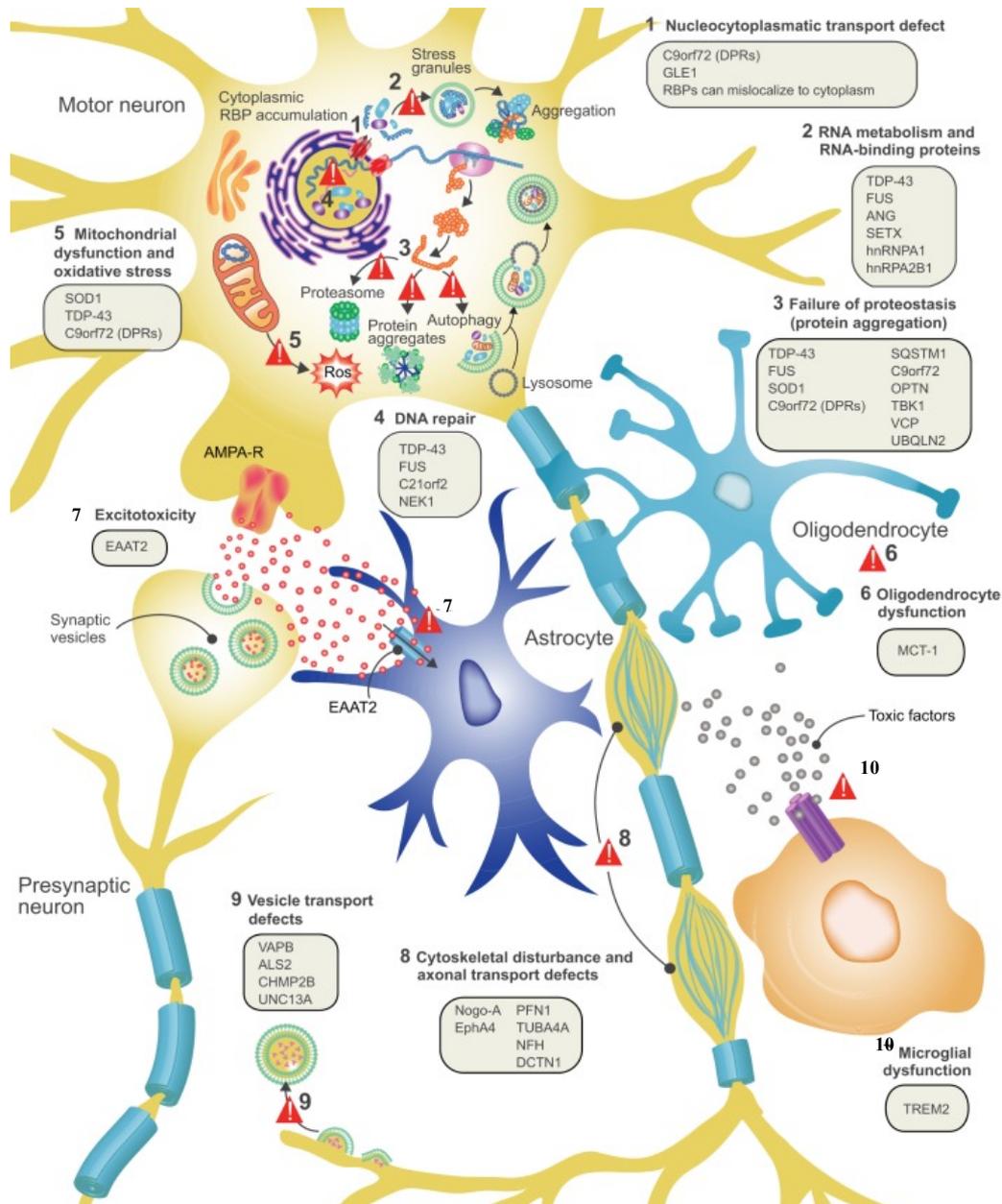
Récemment, une étude génétique à grande échelle a été réalisée par des chercheurs d'un centre hospitalier universitaire des Pays-Bas en collaboration avec des chercheurs internationaux (van Rheenen et al. 2021). L'objectif était d'identifier les facteurs de risques génétiques de la SLA à partir du matériel génétique de dizaines de milliers de patients. Quinze nouveaux facteurs de risques génétiques ont pu être mis en évidence lors de cette étude. Certains des facteurs identifiés sont communs à d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la DFT, ce qui va dans le sens de mécanismes sous-jacents similaires entre ces maladies. Cette étude a également démontré que l'hypercholestérolémie était un facteur de risque de la SLA (van Rheenen et al. 2021).

4.3. Mécanismes physiopathologiques

La dégénérescence progressive des motoneurons pourrait être expliquée par la présence d'un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques. Pour une meilleure structure, nous détaillerons brièvement dans ce point les mécanismes physiopathologiques proposés par la figure tirée de l'article de Van Damme et ses collègues (voir *figure 5*), c'est-à-dire :

1. Défaut de transport nucléocytoplasmique
2. Altération du métabolisme de l'ARN et des protéines de liaison à l'ARN
3. Agrégation protéique due à une altération de la protéostasie
4. Altération de la réparation de l'ADN
5. Dysfonctionnement mitochondriale et stress oxydatif
6. Dysfonctionnement et dégénérescence des oligodendrocytes
7. Excitotoxicité
8. Transport axonal défectueux
9. Transport vésiculaire défectueux
10. Neuroinflammation

Figure 5 : Mécanismes moléculaires probables de dégénérescence des motoneurones (adaptée de (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017))



4.3.1. Défaut de transport nucléocytoplasmique

Des mutations liées à la SLA sont impliquées dans les défauts de transport nucléocytoplasmique telles que celles touchant les signaux de localisation nucléaire qui sont des séquences d'acides aminés guidant les protéines vers le noyau. Parmi ces protéines mutées, on peut citer FUS et C9orf72 (Burk and Pasterkamp 2019). Toutefois, la relation causale entre ces défauts de transport et la dégénérescence des motoneurones restent encore à établir.

4.3.2. Altération du métabolisme de l'ARN et des protéines de liaison à l'ARN

Les protéines de liaison à l'ARN, comme leur nom l'indique, se lient à l'ARN et sont impliquées dans l'assemblage des complexes ribonucléoprotéiques. Dans la SLA, plusieurs de ces protéines s'accumulent dans le cytosol et manquent dans le noyau, il y a un défaut de localisation. Cette mauvaise localisation peut notamment s'expliquer par le défaut de transport nucléocytoplasmique abordé au point précédent. Leur absence dans le noyau impacte négativement la transcription et l'épissage de l'ARN (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

La protéine TDP-43 codée par le gène TARDBP est normalement localisée dans le noyau, cependant des quantités importantes sont retrouvées dans les agrégats protéiques du cytoplasme chez les patients atteints par la forme sporadique de la maladie (Kiernan et al. 2011). Post-mortem, ces agrégats sont retrouvés chez près de 95% des malades (Neumann et al. 2006). Cette mauvaise localisation entraîne des défauts dans le transport et la traduction de l'ARN messager et dérégule donc la synthèse des protéines, notamment les protéines synaptiques au niveau de la jonction neuromusculaire (Altman et al. 2021).

4.3.3. Agrégation protéique due à une altération de la protéostasie

Un équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines est nécessaire. Lorsque cet équilibre est rompu à cause d'un défaut de dégradation (surcharge des protéasomes et/ou diminution de l'autophagie), les protéines peuvent s'accumuler. Les agrégations protéiques pouvant être présentes dans la SLA sont notamment l'accumulation de TDP-43, FUS et SOD1 (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

4.3.4. Altération de la réparation de l'ADN

Comme cité précédemment, les mutations du gène FUS influencent négativement le système de réparation de l'ADN des motoneurones, ce qui incite à penser que l'altération de la réparation de l'ADN participe à la pathogenèse de la SLA (Wang et al. 2018). Plus précisément, les mutations du gène FUS altèrent la réparation des dommages oxydatifs en empêchant le recrutement correct des ligases et donc la ligature de l'ADN (Wang et al. 2018). Cette ligature correspond à la formation d'une liaison phosphodiester entre deux morceaux d'ADN, ce qui est essentiel dans le mécanisme de réparation de l'ADN.

Deux gènes nouvellement associés à la SLA, *chromosome 21 open reading frame 2* (C21orf2) et *NIMA-related kinase 1* (NEK1), codent pour des protéines qui travaillent ensemble dans la réparation de l'ADN. On comprend donc qu'une mutation pourrait altérer cette réparation (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

4.3.5. Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif

La survie des motoneurones dépend en partie du bon fonctionnement des mitochondries (Obrador et al. 2021). Des altérations structurelles et fonctionnelles des mitochondries ont été observées dans des études post-mortem mais également, plus récemment, dans une étude *in vivo* grâce à la spectroscopie par résonance magnétique (Sassani et al. 2020). Ces études mettent donc en évidence un lien entre le dysfonctionnement mitochondrial et la physiopathologie de la SLA. Cependant, on ne sait pas encore si ces altérations participent à la genèse de la maladie ou si elles sont le résultat d'une cascade de mécanismes physiopathologiques (Obrador et al. 2021).

L'accumulation de dérivés réactifs de l'oxygène (*Reactive oxygen species*, ROS) mènent à un stress oxydatif ; or l'origine principale des ROS sont les mitochondries. Une augmentation de la production de ROS par les mitochondries emmène donc à un stress oxydatif. Ce stress oxydatif endommage *in fine* la mitochondrie et peut conduire à la dégénération du motoneurone et/ou à la mort cellulaire (Obrador et al. 2021).

Dans le cadre de la SLA, les causes de dysfonctionnements mitochondriaux menant à une élévation du niveau de ROS sont notamment l'entrée de protéines dans les mitochondries, parmi elles, les protéines SOD1, TDP-43 et C9orf72 (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

4.3.6. Dysfonctionnement et dégénérescence des oligodendrocytes

Les oligodendrocytes sont responsables de la myélinisation des axones du SNC, ils assurent l'isolation électrique de ces derniers. Contrairement à la myélinisation du SNP par les cellules de Schwann, un oligodendrocyte peut engainer plusieurs axones et un axone peut être engainé par plusieurs oligodendrocytes (OpenStax college 2018). Les oligodendrocytes ont également un rôle dans la nutrition des motoneurones en fournissant du lactate par l'intermédiaire du transporteur monocarboxylate 1 (*Monocarboxylate transporter 1*, MCT-1) (Philips et al. 2013).

Pour compenser la perte d'oligodendrocytes, la prolifération et la différenciation de leur précurseur (*Oligodendrocyte progenitor cell*, OPC) sont augmentées. Néanmoins, il y a une réduction de l'expression de MCT-1 et du principal composant de la myéline, la protéine basique de la myéline (*Myelin basic protein*, MBP) sur les oligodendrocytes nouvellement formés (Philips et al. 2013).

Le dysfonctionnement et la dégénérescence des oligodendrocytes diminuent alors le soutien des motoneurones (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017) mais également l'apport nutritif contribuant à la mort des motoneurones.

4.3.7. Excitotoxicité induite par le glutamate

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur le plus important du SNC. L'excitotoxicité induite par le glutamate peut être la conséquence de (Rosenblum and Trotti 2017):

- Une sécrétion excessive du glutamate ;
- Une altération des récepteurs postsynaptique au glutamate, les récepteurs acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalepropionique (AMPA) ;
- Une réduction du transporteur de glutamate astroglial, le transporteur d'acides aminés exciteur 2 (*Excitatory amino acid transporter 2*, EAAT2) qui permet la clairance synaptique.

L'accumulation de glutamate entraîne notamment une stimulation excessive des récepteurs AMPA qui active certaines voies enzymatiques calcium-dépendantes endommageant les mitochondries et induisant la libération de ROS (Kiernan et al. 2011; Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

4.3.8. Transport axonal défectueux

Le transport sur toute la longueur des axones des motoneurones souvent très étendus est un élément essentiel à leur survie car il est nécessaire d'acheminer les lipides et les protéines synthétisés dans le corps de la cellule jusqu'à l'axone terminal mais également de transporter dans le chemin inverse les organelles défectueuses et les facteurs neurotrophiques (Ikenaka et al. 2012). Certaines mutations présentent dans la SLA dérèglent ce transport en désorganisant des protéines du cytosquelette comme les tubulines ou les protéines aidant aux transports comme la dynactine (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

4.3.9. Transport vésiculaire défectueux

Certaines protéines associées à la SLA jouent un rôle dans le transport vésiculaire, cela suggère que les défauts de transport vésiculaire sont impliqués dans la physiopathologie de la SLA (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017).

Parmi ces protéines, on peut citer la *Charged multivesicular body protein 2B* (CHMP2B), une protéine impliquée dans les complexes de tri endosomal à l'intérieur des corps multivésiculaires (Van Damme, Robberecht, and Van Den Bosch 2017). Les corps multivésiculaires ou endosomes tardifs sont la conséquence de l'invagination de la membrane endosomale, ils peuvent ensuite fusionner avec la membrane plasmique ou avec un lysosome menant respectivement à une libération extracellulaire et une dégradation. Des CHMP2B mutants entraînent donc une altération du transport des protéines à dégrader mais également des récepteurs au glutamate déstabilisant la morphologie des épines dendritiques, ce qui pourrait mener à une neurodégénérescence (Moisan and Lachenal 2009).

4.3.10. Neuroinflammation

La microgliose et l'astrogliose correspondent à l'activation de la microglie et des astrocytes. Celles-ci, accompagnées de la migration des cellules immunitaires vers le SNC et de l'élévation du taux de médiateurs inflammatoires caractérisent une neuroinflammation. Cette dernière est observée chez les patients atteints de SLA et serait impliquée dans la pathogénèse de la SLA (Obrador et al. 2020). La cause de cette neuroinflammation n'est pas encore claire mais la microgliose pourrait être une réponse à la neurodégénérescence de départ qui provoquerait à son tour une neurodégénérescence par un rétrocontrôle positif (Perry, Nicoll, and Holmes 2010).

Les astrocytes et la microglie sont des cellules gliales, c'est-à-dire des cellules non neuronales participant à l'environnement des neurones dans le SNC mais ne produisant pas de potentiel d'action. Les oligodendrocytes abordées précédemment sont également des cellules gliales, elles font parties, avec les astrocytes, de la macroglie (Queensland Brain Institute 2017).

Les astrocytes apportent des nutriments aux neurones et un soutien structurel aux synapses neuronales, ils jouent également un rôle dans la formation de la barrière hémato-encéphalique. Quant à la microglie, elle est constituée de macrophages et a un rôle important dans l'homéostasie du SNC. Elle participe notamment à la dégradation des cellules mortes et à la

défense du SNC contre les micro-organismes grâce à la phagocytose et à la présentation d'antigènes (OpenStax College 2018). Elle influence également le microenvironnement grâce à la production de facteurs qui agissent sur les astrocytes et les neurones et en changeant de morphologie (Perry, Nicoll, and Holmes 2010; Chen, Zhang, and Huang 2016).

La microgliose entraîne la sécrétion de facteurs neuroprotecteurs ou neurotoxiques, une sécrétion abusive de ces derniers peut provoquer des dégâts tissulaires dont la neurodégénérescence (Chen, Zhang, and Huang 2016). Lors d'expérience sur des souris transgéniques SLA mutées pour le gène SOD1, une élévation de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires neurotoxiques a été mise en évidence lors de la transition vers la phase rapide de la SLA. Les médiateurs anti-inflammatoires neuroprotecteurs sont eux observés au moment de la phase précoce de la maladie (Thonhoff, Simpson, and Appel 2018).

5. Biomarqueurs

5.1. Généralités

Selon la définition officielle du *National Institute of Health* (NIH) et de la *Food and Drug Administration* (FDA), un biomarqueur est « A defined characteristic that is measured as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or responses to an exposure or intervention, including therapeutic interventions » (une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses à une exposition ou une intervention, incluant les interventions thérapeutiques).

Les biomarqueurs peuvent être classés en différentes catégories (Califf 2018) :

- Biomarqueurs diagnostiques, ils permettent d'attester la présence d'une maladie ou d'un certain état ;
- Biomarqueurs de monitoring, ils permettent la surveillance d'une maladie, d'un traitement, etc ;
- Biomarqueurs pharmacodynamiques/de réponse, ils permettent d'évaluer l'effet d'un médicament ou de tout autre exposition ;
- Biomarqueurs pronostiques, ils permettent d'évaluer la probabilité de survenue d'un événement, d'une rechute ou de la progression de la maladie chez un patient malade ;
- Biomarqueurs prédictifs, ils permettent de prédire la réponse d'un individu a une exposition médicale ou environnementale ;
- Biomarqueurs de sécurité, ils permettent de mesurer ou de prédire la toxicité d'une exposition médicale ou environnementale ;
- Biomarqueurs de susceptibilité/risque, ils permettent de mesurer la probabilité d'un individu sain de développer un état pathologique.

Un même biomarqueur peut appartenir à plusieurs de ces classes.

La validation d'un biomarqueur est bien réglementée, elle doit suivre des étapes définies que sont la validation analytique, la qualification et l'utilisation (Wagner and Ball 2015).

Les laboratoires de biologie clinique ont un rôle central dans la recherche de nouveaux biomarqueurs à partir de milieux biologiques. C'est dans ces laboratoires que tous les jours sont mesurés de nombreux biomarqueurs. L'interprétation d'un biomarqueur ne se limite pas à la comparaison aux valeurs de référence, il est important de prendre en compte la variabilité analytique, intra-individuelle et interindividuelle (Cavalier 2015).

La découverte de biomarqueurs spécifiques et sensibles pour le diagnostic et le pronostic de la SLA est nécessaire. Elle permettrait d'éviter les diagnostics tardifs et de prendre en charge la maladie à un stade précoce. Les biomarqueurs pourraient également permettre de mieux standardiser les essais cliniques.

Ce travail s'intéresse à certains marqueurs de la neuroinflammation dans le liquide céphalorachidien (LCR) et le sérum ou le plasma. En effet, une inflammation du SNC est observée chez les patients atteints de SLA liée, notamment, à une activation de la microglie, une infiltration des lymphocytes T et des macrophages et une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dans le LCR (Gille et al. 2019). Actuellement, la question se pose de savoir si l'inflammation du SNC est causée par la neurodégénérescence ou si elle est présente avant cette dernière et influence la progression de la maladie (Gille et al. 2019).

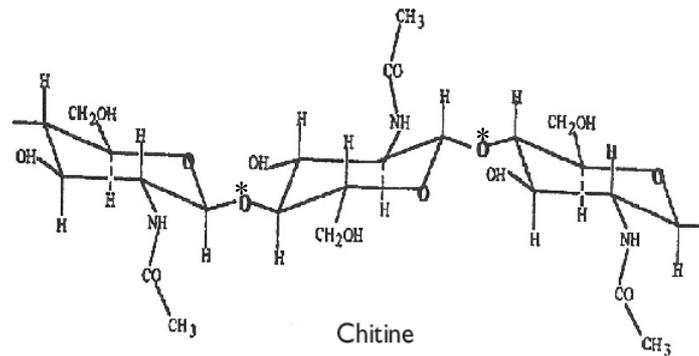
Trois potentiels biomarqueurs seront étudiés : deux chitinases et une protéine chemoattractante. Tout d'abord, le rôle de ces protéines dans l'organisme sera détaillé ensuite les résultats de cinq études seront synthétisés après avoir expliqué en bref leur mode opératoire.

5.2. Biomarqueurs étudiés

5.2.1. Chitinases

Les chitinases sont des enzymes capables de lier puis de dégrader la chitine, un polysaccharide jouant un rôle essentiel dans la structure de nombreux organismes, notamment les champignons et les arthropodes. La chitine est un polymère – le plus abondant dans la nature après la cellulose – de N-acétyl-D-glucosamine avec des liaisons osidiques $\beta(1-4)$. C'est au niveau de ces liaisons que les chitinases agissent en les hydrolysant. Leur activité enzymatique sur la chitine peut être endo ou exochitinase, aboutissant à la formation d'oligosaccharides ou de monosaccharides respectivement (Cohen-Kupiec and Chet 1998; Kanneganti, Kamba, and Mizoguchi 2012).

Figure 6 : Structure de la chitine et lieu d'hydrolyse de la chitinase (*) (Annouar 2005)



Bien que l'Homme ne soit pas constitué de chitine, il possède des chitinases afin de digérer les aliments en contenant mais également pour jouer un rôle dans l'immunité. En effet, les chitinases peuvent provoquer la mort d'agents pathogènes en détruisant leur paroi protectrice formée de chitine. Ces chitinases font partie des glycosides hydrolases 18 et sont séparées en deux groupes selon leur activité enzymatique : les chitinases et les protéines de type chitinase (*Chitinase-like proteins*, CLPs). Un changement dans la conformation du site actif empêche les CLPs d'avoir une activité enzymatique, cependant, elles sont toujours capables de se lier à la chitine et donc de signaler la présence de pathogènes contenant de la chitine (Kanneganti, Kamba, and Mizoguchi 2012).

Les chitinases sont produites en partie par les macrophages, incluant les macrophages résidents du SNC, la microglie (Thompson et al. 2019; Steinacker et al. 2021). Deux chitinases étudiées comme biomarqueurs de la SLA vont être abordées : la chitotriosidase et la *chitinase 3-like protein 1*.

5.2.1.1. Chitotriosidase

La chitotriosidase ou chitinase-1 (CHIT1) est la chitinase présente en plus grande quantité chez l'Homme, elle est produite par les macrophages et les neutrophiles (Kanneganti, Kamba, and Mizoguchi 2012).

Des études ont montré la capacité de CHIT1 d'être un marqueur de la maladie de Gaucher, de l'athérosclérose et de la stéatose hépatique non alcoolique notamment (Kanneganti, Kamba, and Mizoguchi 2012).

Une duplication du gène CHIT1 entraîne un niveau plus faible de CHIT1, c'est un polymorphisme fréquent puisqu'on l'observe chez un tiers des Européens (Thompson et al. 2019). Ce polymorphisme est une variable confondante.

5.2.1.2. Chitinase-3-like protein 1

La protéine 1 de type chitinase 3 (*Chitinase-3-like protein 1*, CHI3L1, YKL-40, HC-go39) est une CLP qui est principalement produite par les astrocytes, une élévation de son taux dans le LCR témoigne donc de l'activation de ces derniers (Andres-Benito et al. 2018). YKL-40 est également sécrétée par les macrophages, les neutrophiles, les fibroblastes, les chondrocytes articulaires et les cellules épithéliales coliques (Kanneganti, Kamba, and Mizoguchi 2012). Les études plus récentes penchent pour une expression limitée voire inexistante de YKL-40 par la microglie (Andres-Benito et al. 2018; Querol-Vilaseca et al. 2017).

La sécrétion de YKL-40 augmente dans des conditions d'inflammation comme les maladies inflammatoires de l'intestin, la fibrose hépatique, la polyarthrite rhumatoïde et les cancers (Kanneganti, Kamba, and Mizoguchi 2012). Cette élévation est également observée dans certaines atteintes neurologiques telles que l'encéphalite et la sclérose en plaque mais aussi dans d'autres maladies neurodégénératives dont la DFT et la maladie d'Alzheimer (Andres-Benito et al. 2018).

5.2.2. Monocyte chemoattractant protein 1

La protéine 1 chimioattractante des monocytes (*Monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1) aussi appelée chemokine ligand 2 (CCL2) appartient à la famille des chemokines C-C, une des quatre sous-familles de chemokines. Les chemokines sont de petites protéines qui jouent un rôle dans le trafic cellulaire, ce sont des cytokines chimiotactiques, elles induisent la migration des monocytes, neutrophiles et lymphocytes (Deshmane et al. 2009).

La MCP-1 est principalement produite par les monocytes et macrophages mais également par de nombreuses autres cellules de façon constitutive ou inductible. Cette protéine induit la migration des monocytes, lymphocyte T à mémoire et cellules tueuses naturelles (Deshmane et al. 2009).

Lors d'une atteinte du SNC, la MCP-1 joue un rôle important dans la migration des cellules inflammatoires de la lignée monocyttaire. En 2005, Baron et ses collaborateurs montraient déjà une augmentation importante du taux de la protéine dans le LCR des patients touchés par la SLA et également dans le sérum, bien qu'elle y soit moins significative (Baron et al. 2005).

Comme pour CHIT1, le niveau de MCP-1 dans le sérum peut être influencé par des mutations (Deshmane et al. 2009).

5.3. Mode opératoire des études analysées

Cinq études ont été analysées dans ce travail, ces dernières n'ont pas la même méthodologie. Le *tableau 2* permet de visualiser les différences entre ces études.

5.3.1. 'Les marqueurs inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien : des biomarqueurs pronostiques indépendants dans la sclérose latérale amyotrophique ?' (Gille et al. 2019)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'intérêt des biomarqueurs de la neuroinflammation dans le diagnostic et le pronostic de la SLA. Les biomarqueurs étudiés étaient CHIT1, YKL-40 et MCP-1, ils ont été mesurés à partir du LCR et du sérum à l'aide d'un test immuno-enzymatique ELISA (*Enzyme linked ImmunoSorbent Assay*) pour CHIT1 et YKL-40 et grâce à une analyse multiplex électrochimiluminescente pour MCP-1. Leur performance a été comparée à celle des neurofilaments à chaîne légère (*neurofilament light chain*, NfL) et des neurofilaments à chaîne lourde phosphorylés (*phosphoryled neurofilament heavy chain*, pNfH) qui sont les biomarqueurs candidats les plus étudiés.

Cette étude a été réalisée à partir de cohortes provenant du centre neuromusculaire de référence de l'hôpital universitaire de Leuven. La cohorte des patients SLA, diagnostiqués selon les critères révisés d'El Escorial et d'Awaji, comprenait 105 patients. Le groupe contrôle quant à lui comptait tout d'abord 16 patients dont les symptômes ressemblaient à ceux de la SLA mais dont le diagnostic avait été exclu par un neurologue expert et également 102 patients avec une autre maladie neurologique qui avaient subi une ponction lombaire et une prise de sang en vue d'un diagnostic.

A l'aide de l'ALSFRS-R, le taux de progression de la maladie a été calculé et les patients ont été séparés en trois groupes selon celui-ci : progression lente, intermédiaire et rapide. La dégénérescence des MNI et des MNS a également été évaluée cliniquement et/ou par EMG.

5.3.2. 'Les chitinases du LCR dans la sclérose latérale amyotrophique' (Thompson et al. 2019)

L'étude de Thompson et al. avait pour but de déterminer si les taux des chitinases dans le LCR pouvaient être utilisés comme biomarqueurs de diagnostic et de stratification. Les niveaux de chitinases ont été mesurés par un test ELISA ou par dosage fluorimétrique. Les pNfH ont été utilisés comme biomarqueurs diagnostiques de comparaison.

Le recrutement des patients a eu lieu dans une clinique de référence de la SLA au Royaume-Uni. L'étude a recruté 82 patients atteints de SLA, 10 patients présentant une SLP et 12 patients avec une maladie mimétique. Le groupe contrôle sain était composé des proches des patients malades. Cinq porteurs asymptomatiques de l'expansion de répétition hexanucléotidique C9orf72 ont également été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques cliniques ont été récoltées le jour de la ponction lombaire. L'ALSFRS-R a été utilisée pour évaluer l'invalidité à chaque séance, cependant, lors de la première séance, c'est l'échelle cognitive et comportementale d'Edimbourg (*Edinburgh Cognitive and Behaviour Screen*, ECAS) qui a été utilisée. Le taux de progression de la maladie a été calculé à partir du score de l'ALSFRS-R. Les niveaux de chitinases ont également été mesurés dans le sérum de 20 sujets atteints de SLA et de 20 sujets sains.

5.3.3. *'Mesures transversales et longitudinales des protéines chitinases dans la sclérose latérale amyotrophique et expression de CHI3L1 dans les astrocytes activés'* (Vu et al. 2020)

Vu et ses collègues ont mené une étude dans le cadre de la recherche de biomarqueurs de la SLA. Les molécules analysées dans ce but étaient les chitinases CHIT1 et YKL-40, elles ont été mesurées dans le LCR et le plasma par des tests ELISA et étaient comparées aux pNfH. Ils avaient également pour but de préciser les cellules exprimant YKL-40 dans la maladie, pour cela un immunomarquage a été réalisé.

Les échantillons de LCR et de plasma ont été obtenus à partir de deux centres américains mettant des échantillons à disposition des chercheurs, les échantillons provenaient de 118 patients atteints de SLA et de 41 témoins dont 24 sujets sains et 17 patients atteints d'une autre maladie neurologique. Les groupes étaient comparables en termes d'âge et de sexe. Les critères El Escorial ont été utilisés par les neurologues pour poser le diagnostic de SLA.

Les tissus analysés par immunomarquage provenaient d'une banque de tissus post-mortem, ces tissus avaient été prélevés sur 12 patients atteints de SLA, 3 patients avec une autre maladie neurologique et 4 patients ayant eu une maladie non neurologique.

5.3.4. *‘Augmentation des taux de cytokines de MCP-1 et de la protéine inflammatoire macrophagique-Ibêta dans le liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.’* (Martinez et al. 2020)

L'équipe de Martinez a réalisé une étude transversale ayant pour objectif de déterminer s'il y avait une association entre les niveaux de MCP-1 dans le LCR et le pronostic de la SLA, elle a également étudié une autre cytokine de la famille des chemokines C-C. Les mesures ont été réalisées grâce à un immuno essais.

Le recrutement des patients a eu lieu dans deux hôpitaux du Mexique, 77 patients atteints de SLA ont été inclus dans l'étude et 13 patients s'étant présentés aux urgences pour des céphalées de tension ont été recrutés comme groupe contrôle.

Les diagnostics de SLA ont été posés par des neurologues selon les critères El Escorial. Lors de l'inclusion dans l'étude, plusieurs caractéristiques cliniques ont été récoltées comme le délai entre le diagnostic et les premiers symptômes, le temps depuis le diagnostic et le score ALSFRS-R.

5.3.5. *‘La chitotriosidase comme biomarqueur du stade précoce de la sclérose latérale amyotrophique : une étude multicentrique’* (Steinacker et al. 2021)

L'objectif de cette étude était de déterminer le potentiel diagnostique et pronostique de CHIT1 pour la SLA symptomatique précoce. Les taux de CHIT1 ont été évalués dans le LCR à l'aide d'un test ELISA. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par les NfL et les pNfH.

L'étude a été réalisée dans 8 centres universitaires de l'UE spécialisés en neurologie dont l'université de Leuven en Belgique. Près de 300 patients ont été inclus dans l'étude dont 161 répondaient aux critères El Escorial. Les patients ont été séparés en fonction de l'apparition des symptômes : précoces (< 6 mois) ou tardifs (> 6 mois). L'ALSFRS-R a été utilisée pour évaluer les symptômes. Des tests génétiques ont aussi été réalisés chez quelques patients pour repérer les mutations des gènes SOD1, C9orf72 et CHIT1.

Comme groupe contrôle, des patients avec d'autres MND ont été inclus (dont la SLP qui n'est pas compris comme un phénotype de l'ALS dans cette étude), mais également des mimétismes de la SLA et des patients atteints de maladies non neurodégénératives.

Etude	Gille et al.	Thompson et al.	Vu et al.	Martinez et al.	Steinacker et al.
Biomarqueurs étudiés	CHIT1, YKL-40 et MCP-1	CHIT1 et YKL40	CHIT1 et YKL40	MCP-1	CHIT1
Milieu biologique	LCR et sérum	LCR et sérum	LCR et plasma	LCR	LCR
Lieu de l'étude	Centre neuromusculaire de référence à Louvain	Centre de référence SLA au Royaume Uni	Centre de dépôt d'échantillons aux Etats-Unis	Deux hôpitaux du Mexique	8 centres universitaires de l'UE spécialisé en neurologie
Patients inclus	223 dont 105 SLA	134 dont 82 SLA	159 dont 118 SLA	90 Dont 77 SLA	275 Dont 161 SLA
Groupe contrôle	Mimétisme : 16 Autre maladie neurologique : 102	PLS : 10 Mimétisme : 12 Sujets sains : 25 Mutation C9orf72 asymptomatique : 5	Sujets sains : 24 Autre maladie neurologique (dont SLP) : 17	Patients avec céphalées de tension : 13	Autres MND (dont SLP) : 30 Mimétisme : 41 Maladie non neuro-dégénérative : 43
Comparaison	NfL et pNfH	pNfH	pNfH	/	NfL et pNfH
Diagnostic	El Escorial et Awaji	Pas précisé	El Escorial	El Escorial	El Escorial
Caractéristiques récoltées	Sexe, âge, ALSFRS-R, capacité vitale, taux de progression, durée de la maladie, délai de diagnostic, temps de survie, âge aux 1 ^{ers} S.	Sexe, âge, âge aux 1 ^{ers} S, taux de progression, ALSFRS-R, ECA, burden score, site des 1 ^{ers} S	Sexe, âge, site des 1 ^{ers} S, âge aux 1 ^{ers} S, mutations SOD1 ou C9orf72	Age, ALSFRS-R, délai ente 1 ^{ers} S et diagnostic, temps depuis le diagnostic	Sexe, âge, âge aux 1 ^{ers} S, site des 1 ^{ers} S, durée de la maladie, ALSFRS-R, taux de progression, mutations SOD1, C9orf72 ou CHIT1, temps de survie
Catégorie de taux de progression (en point/mois)	PR > 1,364 0,395 < PI < 1,364 PL < 0,395	/	PR > 1 0,5 < PI < 1 PL < 0,5	/	/

Tableau 2 : Comparaison des différentes études (légende : S = symptômes ; PR, PI, PL = progression rapide, intermédiaire et lente)

5.4. Résultats des études

5.4.1. CHIT1

Les résultats de l'étude de Steinacker ont tout d'abord montré que les mutations de duplication de CHIT1 sont une variable confondante si l'individu est homozygote mais pas s'il est hétérozygote contrairement aux résultats d'études précédemment publiées (Steinacker et al. 2021).

L'étude de Thompson et al. a mis en évidence des niveaux significativement plus élevés de CHIT1 dans le LCR des patients atteints de SLA par rapport au groupe contrôle sain ($p < 0,001$), aux patients atteints de SLP ($p = 0,021$), au groupe des maladies mimétiques ($p < 0,001$) et au groupe des porteurs asymptomatique de l'expansion de répétition hexanucléotidique C9orf72 ($p = 0,003$) (Thompson et al. 2019). Vu et ses collègues sont arrivés à des conclusions similaires, le niveau de CHIT1 était significativement plus élevé dans le LCR des patients atteints de SLA par rapport aux groupes contrôles des sujets sains mais également des patients atteints d'une autre maladie neurologique (Vu et al. 2020).

Les sensibilités et les spécificités de CHIT1 obtenues dans l'étude menée par Steinacker pour distinguer la SLA des maladies avec des symptômes similaires étaient moins importantes que celles obtenues lors d'études antérieures (Steinacker et al. 2018). C'est aussi le cas pour la corrélation entre les niveaux de CHIT1 et le taux de progression de la maladie. Steinacker et al. attribueraient cela à la cohorte composée de plus de patients avec des symptômes précoces en comparaison aux études précédentes (Steinacker et al. 2021).

Dans l'étude de Vu, les performances diagnostiques ont été analysées sur base d'une courbe ROC. Les résultats obtenus pour les taux de CHIT1 étaient intéressants, ils permettaient de faire la différence entre les patients atteints de SLA et les groupes contrôles avec une aire sous la courbe de 0,8483 ($p < 0,0001$) (Vu et al. 2020).

Gille et al. ont montré que les taux de CHIT1 dans le LCR étaient augmentés chez les patients SLA par rapport aux patients avec des symptômes similaires mais cette différence n'était pas suffisante que pour permettre de les distinguer (Gille et al. 2019). La même année, l'équipe de Thompson a montré que les taux de CHIT1 dans le LCR permettaient de distinguer les patients atteints de SLA des patients atteints d'une maladie mimétique ou des contrôles sains, cependant la performance de classification n'était pas meilleure que celle des pNfH (Thompson et al.

2019). La performance diagnostique obtenue dans l'étude de Thompson était plus faible pour distinguer les patients atteints de SLA des patients atteints de SLP (Thompson et al. 2019). Dans le groupe MND de l'étude de Steinacker, les patients atteints de SLP avaient des taux plus élevés de CHIT1 (Steinacker et al. 2021). Ces résultats supportent les critères El Escorial qui classent la SLP parmi les phénotypes de la SLA (Ludolph et al. 2015).

L'étude de Gille et al. a montré que les taux de CHIT1 dans le LCR corrélaient au nombre de régions touchées par la dégénérescence des motoneurones, ils augmentent avec le nombre de régions touchées. En effet, la différence entre les taux médians de CHIT1 dans le LCR des patients avec une région touchée et des patients avec trois régions touchées est significative (4248 contre 13 518 pg/mL, $p = 0,0075$) (Gille et al. 2019).

Gille et al. ont montré que les taux de CHIT1 dans le LCR étaient plus élevés chez les patients à progression rapide par rapport aux patients présentant une progression lente. Le rapport de vraisemblance positif était de 7,4 (IC à 95% de 1,9 à 8,3) pour distinguer les patients à progression lente des patients à progression rapide à l'aide du taux de CHIT1 dans le LCR (Gille et al. 2019). Cela signifie qu'un taux de CHIT1 plus élevé dans le LCR multiplie par 7,4 le risque d'être face à une progression rapide.

L'étude réalisé par Thompson et al. a mis en évidence une corrélation modérée entre la progression rapide de la maladie et les niveaux élevés de CHIT1 tant sur base d'une régression linéaire simple que sur base d'une régression linéaire multiple prenant en compte l'âge des premiers symptômes, la région touchée en premier et le sexe (Thompson et al. 2019). Cependant, cette corrélation était moins importante que celle obtenue avec les pNfH.

Malgré que l'étude de Vu et ses collègues était une étude transversale, les taux de CHIT1 dans le LCR au cours du temps de 42 patients touchés par la SLA ont pu être analysés. Cette analyse a mis en évidence que les taux restaient constants au cours du temps mais qu'ils étaient plus élevés au départ chez les patients avec une progression rapide par rapport aux patients avec une progression lente (Vu et al. 2020). Cependant, les taux des patients à progression intermédiaire ne différaient pas statistiquement ni des taux des patients à progression rapide ni des taux des patients à progression lente (Vu et al. 2020).

Des courbes de survies de Kaplan-Meier ont été réalisées dans l'étude de Gille et al., elles séparaient les patients en trois groupes en fonction des tertiles des taux de biomarqueurs dans le LCR. Les niveaux de CHIT1 dans le LCR étaient significativement différents dans les différents groupes (test log-rank : $\chi^2=10,80$, $p=0,0045$), il a été conclu d'après une régression de Cox univariée que les taux de CHIT1 sont des prédicteurs significatifs du taux de mortalité (Gille et al. 2019). Cependant, une régression de Cox multivariée a montré que CHIT1 n'était pas un prédicteur indépendant de la survie (Gille et al. 2019).

Une analyse univariée menée dans l'étude de Thompson n'a démontré aucune association entre les niveaux de CHIT1 dans le LCR et la survie des patients, toutefois, une régression de Cox multivariée incorporant l'âge des premiers symptômes, la région de départ et le sexe a elle montré une association significative entre les niveaux élevés de CHIT1 et le risque plus important de mortalité (HR=11,684, IC 95% 2,620 à 52,101, $p=0,001$) (Thompson et al. 2019).

Dans l'étude de Vu, les taux de CHIT1 dans le LCR étaient plus élevés chez les patients avec un score ALSFRS-R plus faible ($r = -0,2402$, $p = 0,02$) mais également avec un délai plus court depuis les premiers symptômes ($r = -0,257$, $p = 0,0062$). Par contre, les taux plasmatiques n'étaient pas corrélés au score ALSFRS-R ni au délai depuis les premiers symptômes (Vu et al. 2020).

L'étude de Steinacker a, quant à elle, montré une corrélation entre les niveaux de CHIT1 dans le LCR et l'évolution clinique ainsi qu'avec le temps de survie. Malgré que CHIT1 ne surpasse pas les neurofilaments en termes de diagnostic, leur taux est associé à la certitude de diagnostic contrairement aux neurofilaments qui sont constants peu importe la catégorie de diagnostic (Steinacker et al. 2021).

Dans l'étude de Thompson, aucune association n'a été mise en évidence ni entre le taux de CHIT1 et le niveau de dysfonctionnement cognitif ni entre le taux de CHIT1 et le niveau de dégénérescence des MNS (Thompson et al. 2019).

L'étude menée par Gille et al n'a pas démontré une différence significative entre les taux sériques de CHIT1 des patients atteints de SLA et les taux sériques des patients atteints de maladies mimétiques. Elle n'a pas mis en évidence de corrélation entre le taux sérique de CHIT1 et le taux de progression de la maladie ni avec le niveau de dégénérescence des motoneurones (Gille et al. 2019)

Les niveaux sériques de CHIT1 des patients de l'étude de Thompson étaient faiblement corrélés aux niveaux de CHIT1 dans le LCR ($r = 0,41$, $p = 0,012$). Toutefois, aucune différence significative des niveaux sériques de CHIT1 n'a été mise en évidence entre le groupe SLA et le groupe témoin (Thompson et al. 2019).

L'étude de Vu et al. a étudié le plasma et non le sérum, ils sont cependant arrivés aux mêmes résultats, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les patients atteints de SLA et les groupes contrôles (Vu et al. 2020). De ce fait, la performance diagnostique est faible, l'aire sous la courbe obtenue sur base d'une courbe de ROC était de 0,602 ($p = 0,602$) (Vu et al. 2020).

5.4.2. YKL-40

D'après l'étude de Thompson et al., les niveaux de YKL-40 sont significativement plus élevés dans le LCR des patients atteints de SLA par rapport au groupe contrôle sain ($p < 0,001$), au groupe des maladies mimétiques ($p = 0,017$) et au groupe des porteurs asymptomatiques de l'expansion de répétition hexanucléotidique C9orf72 ($p = 0,003$) mais pas aux patients atteints de SLP ($p < 0,001$) (Thompson et al. 2019).

Une autre étude a également mis en évidence une élévation statistiquement significative du taux de YKL-40 dans le LCR des patients atteints de SLA par rapport aux contrôles sains, cependant, la différence n'était pas significative par rapport au groupe contrôle comprenant des patients atteints d'une autre maladie neurologique (Vu et al. 2020). Les niveaux de YKL-40 étaient plus élevés dans le LCR des patients souffrant d'une autre maladie neurologique par rapport aux contrôles sains (Vu et al. 2020). Cette même étude a montré une élévation statistiquement significative des taux de YKL-40 dans le LCR des patients atteints de SLA présentant l'expansion de répétition hexanucléotidique C9orf72 par rapport aux patients malades ne présentant pas cette mutation (Vu et al. 2020).

Les résultats obtenus par Thompson et al. ont mis en évidence que les taux de YKL-40 dans le LCR étaient performants pour distinguer les patients atteints de SLA des patients atteints de maladies mimétiques ou des contrôles sains, cependant cette performance était fortement diminuée pour distinguer les patients atteints de SLA des patients atteints de SLP et elle ne dépassait pas la performance diagnostique des pNfH (Thompson et al. 2019).

Gille et ses collègues ont, quant à eux, montré que le taux de YKL-40 dans le LCR était augmenté chez les patients SLA par rapport aux patients avec des symptômes similaires mais que cette différence n'était pas suffisante que pour permettre de les distinguer (Gille et al. 2019). La courbe ROC de l'étude de Vu a montré de mauvais résultats, les taux de YKL-40 ne permettent pas de distinguer les patients atteints de SLA des groupes contrôles (AUC = 0,5521, $p = 0,34$) (Vu et al. 2020).

Gille et al. ont montré que les taux de YKL-40 dans le LCR étaient plus élevés chez les patients à progression rapide par rapport aux patients présentant une progression lente. Le rapport de vraisemblance positif était de 4,55 (IC à 95% de 1,5 à 13,6) pour distinguer les patients à progression lente des patients à progression rapide à l'aide du taux de YKL-40 dans le LCR (Gille et al. 2019). Cependant, l'étude de Thompson n'a pu prouver aucune corrélation entre les niveaux plus élevés de YKL-40 dans le LCR et la progression rapide de la maladie (Thompson et al. 2019).

Les courbes de survies de Kaplan-Meier de l'étude de Gille et al. ont également montré que les niveaux de YKL-40 dans le LCR étaient significativement différents dans les différents groupes (test log-rank : $\chi^2=24,26$, $p<0,0001$), ils sont également des prédicteurs significatifs du taux de mortalité (Gille et al. 2019). Contrairement au niveau de CHIT1, le niveau de YKL-40 dans le LCR est un facteur prédictif indépendant de la survie sur base d'une régression de Cox multivariée, le hazard ratio (HR) dans le groupe avec les niveaux les plus hauts de YKL-40 était de 29,68 contre 9,81 dans le deuxième tertile (Gille et al. 2019). Cependant, les analyses univariée et multivariée de l'étude de Thompson n'ont démontré aucune association entre les niveaux de YKL-40 dans le LCR et la survie des patients (Thompson et al. 2019).

Comme pour les taux de CHIT1, des taux longitudinaux de YKL-40 dans le LCR de patients atteints de SLA ont été analysés dans l'étude de Vu. Aucun changement significatif n'a été observé au cours du temps, cependant les patients avec une progression rapide avait un taux de départ significativement plus élevé que les patients à progression lente (Vu et al. 2020). Ces mêmes analyses ont été réalisées sur les taux plasmatiques de YKL-40 mais ni modification au cours du temps, ni différence significative au départ n'ont pu être mises en évidence entre les différents groupes de progression (Vu et al. 2020).

Les analyses de régression de l'étude de Thompson ont montré que des taux plus élevés de YKL-40 dans le LCR des patients atteints de SLA ou de SLP corrélaient avec des dysfonctionnements cognitifs plus importants. Ces résultats ont été obtenus par une régression linéaire simple où le dysfonctionnement cognitif a été mesuré par l'ECAS ($r = -0,25$, $p = 0,038$) et par une régression linéaire multiple tenant compte du score ALSFRS-R et l'effet de la durée de la maladie ($p = 0,044$) (Thompson et al. 2019). Au contraire, Vu et al. n'ont montré aucune corrélation entre les taux de YKL-40 dans le LCR et le score ALSFRS-R, il y avait par contre une corrélation positive entre le taux de YKL-40 dans le LCR et la durée de la maladie ($r = 0,3083$, $p = 0,0041$) (Vu et al. 2020).

Dans l'étude de Thompson, des régressions linéaires des signes de dégénérescence des MNS en fonction des taux de chitinases dans le LCR ont également été réalisées. Il en est ressorti qu'un niveau plus élevé de YKL-40 était faiblement associé à une dégénérescence plus importante d'après une régression linéaire multiple prenant en compte le score ALSFRS et la durée de la maladie (Thompson et al. 2019). Cette association n'a pas été mise en évidence dans la régression linéaire simple (Thompson et al. 2019).

Des taux de YKL-40 augmentés dans le sérum des patients avec une progression plus rapide de la maladie ont été mis en évidence par Gille et al. mais ces taux n'étaient pas modifiés par une augmentation du nombre de régions touchées par la dégénérescence et ne permettaient pas non plus de distinguer les patients atteints de SLA des patients atteints d'une maladie avec des symptômes similaires (Gille et al. 2019).

L'étude de Thompson et ses collègues n'a pas montré de corrélation entre les taux sériques de YKL-40 et les taux dans le LCR, il n'y avait pas non plus de différence significative des taux sérique de YKL-40 entre les patients atteints de SLA et les contrôles sains (Thompson et al. 2019). Ces résultats sont appuyés par ceux de l'étude de Vu qui n'a également montré aucune différence statistiquement significative entre le taux sérique des patients atteints de SLA et les groupes contrôles. De plus la courbe de ROC réalisée pour évaluer la performance diagnostic a obtenu des résultats médiocres ($AUC = 0,5649$, $p = 0,3057$) (Vu et al. 2020). Il n'y avait pas non plus de corrélation entre les taux sériques et le score ALSFRS-R ou la durée de la maladie (Vu et al. 2020).

5.4.3. MCP-1

Gille et al ont montré que le taux de MCP-1 était augmenté chez les patients SLA par rapport aux patients avec des symptômes similaires mais cette différence n'était pas suffisante que pour permettre de les distinguer (Gille et al. 2019). Une augmentation significative des taux de MCP-1 dans le LCR des patients atteints de SLA par rapport aux patients contrôles atteints de céphalées de tension a, elle, été observée dans l'étude de Martinez (Martinez et al. 2020).

Dans l'étude de Gille et al., les taux de MCP-1 dans le LCR n'étaient pas plus élevés chez les patients à progression rapide par rapport aux patients présentant une progression lente. Le rapport de vraisemblance positif n'était que de 2,10 (IC à 95% de 1,2 à 3,8) pour distinguer les patients à progression lente des patients à progression rapide à l'aide du taux de MCP-1 dans le LCR (Gille et al. 2019).

L'étude menée par l'équipe de Martinez a comparé les taux de MCP-1 chez les patients atteints de la maladie depuis moins de 12 mois aux taux de MCP-1 chez les patients atteints depuis plus de 12 mois, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre ces deux groupes (Martinez et al. 2020). Cette étude a également comparé les taux de MCP-1 chez les patients avec un score ALSFRS-R inférieur à 30 aux taux chez les patients avec un score ALSFRS-R supérieur à 30, ces derniers avaient un taux médian plus élevé mais la différence n'était pas statistiquement significative (Martinez et al. 2020).

Comme pour CHIT1 et YKL-40, le taux de MCP-1 dans le LCR est un prédicteur significatif du taux de mortalité. En effet, les niveaux de MCP-1 dans le LCR étaient significativement différents dans les différents groupes des courbes de survie de Kaplan-Meier (test log-rank : $\chi^2=9,56$, $p=0,0084$) (Gille et al. 2019). La régression multivariée de Cox a également montré que le niveau de MCP-1 dans le LCR était un facteur prédictif indépendant de la survie, le HR était de 2,28 dans le deuxième tertile et de 6,14 dans le dernier tertile (Gille et al. 2019).

5.5. Discussion

Pour raccourcir le délai de diagnostic de la SLA et stratifier les patients selon leur pronostic dans les études cliniques, il existe un besoin important de biomarqueurs sensibles et spécifiques.

Les patients atteints de SLA présentent une neuroinflammation. Bien qu'on ne sache pas si cette dernière est apparue en amont ou en aval de la dégénérescence des motoneurones, il semble très intéressant d'étudier la capacité des biomarqueurs de la neuroinflammation à être des biomarqueurs de la SLA (Gille et al. 2019).

Ces dernières années, la pertinence du dosage de YKL40 dans le LCR comme biomarqueur pathophysiologique des maladies neurodégénératives a été étayée par plusieurs études (Baldacci et al. 2017). Les résultats obtenus par Vu et al. supportent cette hypothèse car les taux de YKL-40 étaient significativement plus élevés chez les personnes atteintes d'une autre maladie neurologique par rapport aux personnes saines (Vu et al. 2020).

D'une étude à une autre, les performances diagnostiques des chitinases diffèrent fortement. Concernant MCP-1, Gille et al. ont démontré qu'elle n'avait que très peu d'intérêt dans le diagnostic de la SLA (Gille et al. 2019).

Bien que plusieurs études démontrent que les chitinases permettent de distinguer les patients atteints de SLA des patients sains et des maladies mimétiques, les études s'accordent sur le fait que les chitinases n'ont pas de plus-value de performance diagnostic par rapport aux protéines des neurofilaments (Gille et al. 2019; Thompson et al. 2019; Steinacker et al. 2021). Au contraire, il semble que les chitinases surpassent la performance des neurofilaments dans la prédiction du taux de progression de la maladie. Toutefois CHIT-1 n'est pas un facteur prédictif indépendant de la survie contrairement à YKL-40 et MCP-1 (Steinacker et al. 2021; Gille et al. 2019).

Les analyses réalisées à partir des mesures sériques et plasmatiques des biomarqueurs n'ont relevé aucun résultat pertinent. De plus, deux études ont montré que les taux sériques étaient faiblement corrélés avec les taux LCR des mêmes patients (Thompson et al. 2019; Gille et al. 2019). Ceci supporte l'hypothèse que l'utilisation des taux sériques de ces protéines comme biomarqueurs de la SLA n'a pas d'intérêt et que les taux dans le LCR sont plus pertinents (Steinacker et al. 2021; Thompson et al. 2019).

Seul l'étude de Steinacker a pris en compte la duplication du gène CHIT1 dans ces résultats, or cette mutation est fréquente et entraîne des taux plus faibles de CHIT1 dans les fluides biologiques, les résultats des autres études peuvent donc avoir été influencés par ce polymorphisme. Cependant, seuls les patients homozygotes pour ce polymorphisme auraient des taux réduits de CHIT1 dans le LCR (Steinacker et al. 2021). Dans le même registre, aucune des deux études qui ont étudié MCP-1 n'a exploré les polymorphismes MCP-1.

Les études analysées n'ont pas toutes la même qualité, par exemple l'étude de Martinez a recruté moins d'une centaine de patients là où l'étude de Steinacker en comptait près de 300. En outre, l'étude de Martinez n'a pas utilisé de biomarqueurs de comparaison contrairement à toutes les autres. Un autre point qui augmente la qualité de l'étude de Steinacker est le fait qu'elle ait été menée dans plusieurs centres universitaires.

Les groupes contrôles n'étaient pas les mêmes dans chaque étude mais cela peut s'expliquer en partie par les objectifs différents. En effet, lorsque l'objectif de l'étude n'était pas l'évaluation de la performance diagnostique, il semble moins important d'avoir un groupe contrôle de maladies mimétiques. Il est important de tenir compte de ces différences, les résultats peuvent en être influencés. Par exemple, l'étude de Martinez conclut que les taux de MCP-1 dans le LCR sont significativement plus élevés chez les patients avec un diagnostic définitif de SLA ce qui pourrait donner l'impression d'un intérêt diagnostique, or le groupe contrôle dans cette étude est constitué de patients atteints de céphalées de tension et non de maladies mimétiques. Les résultats obtenus par l'étude de Gille ont par contre bien montré que la performance diagnostique de MCP-1 n'était pas suffisante.

Un point intéressant de l'étude de Thompson était l'inclusion de patients asymptomatiques portant une mutation les rendant plus susceptibles de développer la SLA (Thompson et al. 2019). Les taux des chitinases étant bas chez ces patients inclus dans l'étude, cela suggère qu'avant l'apparition de la maladie l'activité de la microglie est normale.

Vu et al. ont mis en évidence que les taux de CHIT1 et de YKL-40 dans le LCR étaient constants au cours du temps, la durée de la maladie n'influence donc pas ces taux et les résultats d'étude avec des patients précoces et tardifs peuvent être comparés. Une étude précédente avait également mis en évidence la constance des taux de CHIT1 dans les échantillons longitudinaux de LCR de patients atteints de SLA (Thompson et al. 2018).

Gille et al. ont montré que si les patients étaient séparés selon les tertiles des taux dans le LCR pour réaliser une courbe de survie, les différences étaient significatives entre les trois groupes pour chacun des trois biomarqueurs (Gille et al. 2019). Ces derniers sont donc de bons candidats pour être des biomarqueurs prédictifs de la survie.

L'étude des bases de données par Sanfilippo et ses collègues a montré que les taux de YKL-40 étaient augmentés dans les biopsies de moelle épinière et de cortex moteur de patients décédés de la SLA par rapport aux témoins (Sanfilippo et al. 2017). Vu et al. ont également réalisé des analyses sur des tissus post-mortem qui ont mis en évidence une augmentation des astrocytes activés exprimant YKL-40 dans la matière blanche ce qui pourrait être lié à la pathogénèse de la maladie (Vu et al. 2020)

La mise en commun des résultats de ces cinq études montre que CHIT1, YKL-40 et MCP-1 dans le LCR sont des candidats prometteurs comme biomarqueurs de la SLA, ils n'ont par contre que très peu d'intérêt dans le sérum et le plasma. Cependant, les résultats des études ayant étudiées MCP-1 sont moins convaincants concernant sa performance pronostique.

En tant que biomarqueurs diagnostiques, ces molécules ne semblent pas dépasser les performances des neurofilaments cependant leur intérêt en tant que biomarqueurs pronostiques paraît plus important que ces derniers. De plus, ces molécules pourraient également être utiles dans les études cliniques soit comme biomarqueurs thérapeutiques dans les études sur des médicaments agissant sur la neuroinflammation soit comme biomarqueurs pronostiques pour stratifier les patients dans les études selon leur taux de progression et leur probabilité de survie.

6. Conclusion

La SLA est une pathologie à début insidieux, les premiers symptômes peuvent passer inaperçus et allonger le délai avant une première consultation. En outre, le diagnostic tombe rarement à ce moment-là, il est souvent retardé ce qui est éprouvant pour le patient et entraîne une prise en charge tardive.

Le besoin de biomarqueurs de diagnostic est réel mais celui de biomarqueurs de pronostic l'est également. En effet, après avoir pris connaissance de leur maladie, les patients ne savent pas à quoi s'attendre concernant le développement de leur état et leur survie, ils ne peuvent se tourner que vers les statistiques.

L'ajout de la neuroinflammation aux hypothèses de mécanismes pathophysiologiques a amené les scientifiques à étudier les biomarqueurs de cette neuroinflammation. Parmi eux, on retrouve CHIT1, YKL-40 et MCP-1.

L'intérêt de ces biomarqueurs dans le diagnostic n'est pas fortement étayé. En effet, les études analysées montrent qu'ils ne sont pas meilleurs que les pNfH, les biomarqueurs candidats les plus étudiés dans la SLA. Cependant, les études montrent de bons résultats dans l'évaluation du pronostic, surtout pour CHIT1 et YKL-40, leurs taux dans le LCR pourraient prédire le taux de progression de la maladie et la survie.

Dans le futur, des études multicentriques et prospectives à longue durée avec une grande cohorte devraient être menées afin d'augmenter le niveau de preuves de la performance pronostique de ces biomarqueurs.

7. Méthodologie

Ma méthodologie de recherche a tout d'abord été de trouver des revues de la littérature afin d'avoir un aperçu global de la maladie. Pour ce faire le Mesh [Amyotrophic lateral sclerosis] a été introduit dans la base de données Pubmed et les filtres « Review » et « 10 years » ont été appliqués.

Pour approfondir chaque point des mots clés en plus du Mesh principal ont été ajoutés. D'autres bases de données ont également été visitées comme Scencedirect.

Les biomarqueurs étudiés m'ont été proposés par mon promoteur. La recherche d'article sur les biomarqueurs a été effectuée sur Pubmed avec les Mesh [ALS] et [biomarker]. MCP-1, CHIT-1, YKL40 ont été ajoutés en mots clés. Les articles inclus abordaient au moins un des biomarqueurs, ont été publiés dans les 5 ans et étudiaient le LCR et/ou le sérum.

Le suivi des nouvelles publications sur le site belge de la Ligue SLA (<https://als.be/fr/>) m'a permis d'être à jour dans les nouvelles publications et de voyager parmi de nombreuses bases de données et sites spécialisés.

Pour finir, la bibliographie a été réalisée avec l'aide du logiciel Endnote.

8. Bibliographie

Articles :

- Agosta, F., A. Al-Chalabi, M. Filippi, O. Hardiman, R. Kaji, V. Meininger, I. Nakano, P. Shaw, J. Shefner, L. H. van den Berg, A. Ludolph, and W. F. N. Research Group on ALS/MND. 2015. 'The El Escorial criteria: strengths and weaknesses', *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 16: 1-7.
- Al-Chalabi, A., L. H. van den Berg, and J. Veldink. 2017. 'Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management', *Nat Rev Neurol*, 13: 96-104.
- Altman, T., A. Ionescu, A. Ibraheem, D. Priesmann, T. Gradus-Pery, L. Farberov, G. Alexandra, N. Shelestovich, R. Dafinca, N. Shomron, F. Rage, K. Talbot, M. E. Ward, A. Dori, M. Kruger, and E. Perlson. 2021. 'Axonal TDP-43 condensates drive neuromuscular junction disruption through inhibition of local synthesis of nuclear encoded mitochondrial proteins', *Nat Commun*, 12: 6914.
- Andres-Benito, P., R. Dominguez, M. J. Colomina, F. Llorens, M. Povedano, and I. Ferrer. 2018. 'YKL40 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: cerebrospinal fluid levels as a prognosis marker of disease progression', *Aging (Albany NY)*, 10: 2367-82.
- Andrew, A., J. Zhou, J. Gui, A. Harrison, X. Shi, M. Li, B. Guetti, R. Nathan, M. Tischbein, E. P. Piore, E. Stommel, and W. Bradley. 2021. 'Pesticides applied to crops and amyotrophic lateral sclerosis risk in the U.S', *Neurotoxicology*, 87: 128-35.
- Annouar, S., A. Soufiane, M. Mountadar. 2005 'Étude de la dénitrification par des adsorbats naturels (chitine et chitosane)'. *Déchets Sciences et Techniques*, INSA de Lyon, 37: 34-42.
- Baldacci, F., S. Lista, E. Cavedo, U. Bonuccelli, and H. Hampel. 2017. 'Diagnostic function of the neuroinflammatory biomarker YKL-40 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases', *Expert Rev Proteomics*, 14: 285-99.
- Baron, P., S. Bussini, V. Cardin, M. Corbo, G. Conti, D. Galimberti, E. Scarpini, N. Bresolin, S. B. Wharton, P. J. Shaw, and V. Silani. 2005. 'Production of monocyte chemoattractant protein-1 in amyotrophic lateral sclerosis', *Muscle Nerve*, 32: 541-4.
- Bell J. 2021 'On the hunt for new ALS drugs, researchers see progress, and a long road ahead' *Biopharmadive*
- Brown, C. A., C. Lally, V. Kupelian, and W. D. Flanders. 2021. 'Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants', *Neuroepidemiology*, 55: 342-53.
- Bryson, H. M., B. Fulton, and P. Benfield. 1996. 'Riluzole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis', *Drugs*, 52: 549-63.
- Burk, K., and R. J. Pasterkamp. 2019. 'Disrupted neuronal trafficking in amyotrophic lateral sclerosis', *Acta Neuropathol*, 137: 859-77.
- Byrne, S., C. Walsh, C. Lynch, P. Bede, M. Elamin, K. Kenna, R. McLaughlin, and O. Hardiman. 2011. 'Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82: 623-7.
- Califf, R. M. 2018. 'Biomarker definitions and their applications', *Exp Biol Med (Maywood)*, 243: 213-21.
- Cavalier, E. 2015. '[General and Personalized Approach of Biomarkers]', *Rev Med Liege*, 70: 257-61.
- Cedarbaum, J. M., N. Stambler, E. Malta, C. Fuller, D. Hilt, B. Thurmond, and A. Nakanishi. 1999. 'The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates

- assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III)', *J Neurol Sci*, 169: 13-21.
- Chen, W. W., X. Zhang, and W. J. Huang. 2016. 'Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review)', *Mol Med Rep*, 13: 3391-6.
- Chio, A. 1999. 'ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis', *J Neurol*, 246 Suppl 3: III1-5.
- Chio, A., C. Moglia, A. Canosa, U. Manera, R. Vasta, M. Brunetti, M. Barberis, L. Corrado, S. D'Alfonso, E. Bersano, M. F. Sarnelli, V. Solara, J. P. Zucchetti, L. Peotta, B. Iazzolino, L. Mazzini, G. Mora, and A. Calvo. 2019. 'Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort', *Neurology*, 93: e984-e94.
- Cintas, P. 2006. '[Etiological drug therapy for amyotrophic lateral sclerosis]', *Rev Neurol (Paris)*, 162 Spec No 2: 4S220-4S27.
- Cohen-Kupiec, R., and I. Chet. 1998. 'The molecular biology of chitin digestion', *Curr Opin Biotechnol*, 9: 270-7.
- Connolly, O., L. Le Gall, G. McCluskey, C. G. Donaghy, W. J. Duddy, and S. Duguez. 2020. 'A Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlation across Cohorts Having Causal Mutations of Different Genes in ALS', *J Pers Med*, 10.
- Corcia, P., C. Lunetta, P. Couratier, P. Vourc'h, M. Gromicho, C. Desnuelle, M. H. Soriani, S. Pinto, and M. de Carvalho. 2021. 'Familial clustering of primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: Supplementary evidence for a continuum', *Eur J Neurol*, 28: 2780-83.
- Corcia, P., and V. Meininger. 2019. 'Grey Matter 150th anniversary of Charcot's description of amyotrophic lateral sclerosis', *Brain*, 142: 3306-13.
- Cox, P. A., and O. W. Sacks. 2002. 'Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam', *Neurology*, 58: 956-9.
- Cruz, M. P. 2013. 'Nuedexta for the treatment of pseudobulbar affect: a condition of involuntary crying or laughing', *P T*, 38: 325-8.
- de Carvalho, M., R. Dengler, A. Eisen, J. D. England, R. Kaji, J. Kimura, K. Mills, H. Mitsumoto, H. Nodera, J. Shefner, and M. Swash. 2008. 'Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS', *Clin Neurophysiol*, 119: 497-503.
- Deshmane, S. L., S. Kremlev, S. Amini, and B. E. Sawaya. 2009. 'Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview', *J Interferon Cytokine Res*, 29: 313-26.
- Doble, A. 1996. 'The pharmacology and mechanism of action of riluzole', *Neurology*, 47: S233-41.
- Fang, F., F. Kamel, D. P. Sandler, P. Sparen, and W. Ye. 2008. 'Maternal age, exposure to siblings, and risk of amyotrophic lateral sclerosis', *Am J Epidemiol*, 167: 1281-6.
- Ferguson, T. A., and L. B. Elman. 2007. 'Clinical presentation and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis', *NeuroRehabilitation*, 22: 409-16.
- Geevasinga, N., C. T. Loy, P. Menon, M. de Carvalho, M. Swash, M. Schrooten, P. Van Damme, M. Gawel, M. Sonoo, M. Higashihara, Y. Noto, S. Kuwabara, M. C. Kiernan, P. Macaskill, and S. Vucic. 2016. 'Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data', *Clin Neurophysiol*, 127: 2684-91.
- Gille, B., M. De Schaepdryver, L. Dedeene, J. Goossens, K. G. Claeys, L. Van Den Bosch, J. Tournoy, P. Van Damme, and K. Poesen. 2019. 'Inflammatory markers in cerebrospinal fluid: independent prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis?', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90: 1338-46.
- Goetz, C. G. 2000. 'Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot', *Muscle Nerve*, 23: 336-43.

- Ikenaka, K., M. Katsuno, K. Kawai, S. Ishigaki, F. Tanaka, and G. Sobue. 2012. 'Disruption of axonal transport in motor neuron diseases', *Int J Mol Sci*, 13: 1225-38.
- Kanneganti, M., A. Kamba, and E. Mizoguchi. 2012. 'Role of chitotriosidase (chitinase 1) under normal and disease conditions', *J Epithel Biol Pharmacol*, 5: 1-9.
- Kiernan, M. C., S. Vucic, B. C. Cheah, M. R. Turner, A. Eisen, O. Hardiman, J. R. Burrell, and M. C. Zoing. 2011. 'Amyotrophic lateral sclerosis', *Lancet*, 377: 942-55.
- Labra, J., P. Menon, K. Byth, S. Morrison, and S. Vucic. 2016. 'Rate of disease progression: a prognostic biomarker in ALS', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87: 628-32.
- Lagrange, E., J. P. Vernoux, J. Reis, V. Palmer, W. Camu, and P. S. Spencer. 2021. 'An amyotrophic lateral sclerosis hot spot in the French Alps associated with genotoxic fungi', *J Neurol Sci*, 427: 117558.
- Lenglet, T., and J. P. Camdessanche. 2017. 'Amyotrophic lateral sclerosis or not: Keys for the diagnosis', *Rev Neurol (Paris)*, 173: 280-87.
- Ludolph, A., V. Drory, O. Hardiman, I. Nakano, J. Ravits, W. Robberecht, J. Shefner, and W. F. N. Research Group On ALS/MND. 2015. 'A revision of the El Escorial criteria - 2015', *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 16: 291-2.
- Ma, Y. L., and Z. P. Li. 2019. '[Jean-Martin Charcot, discovery and nomenclature of amyotrophic lateral sclerosis]', *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*, 49: 14-18.
- Mansukhani, K. A., and B. H. Doshi. 2008. 'Interpretation of electroneuromyographic studies in diseases of neuromuscular junction and myopathies', *Neurol India*, 56: 339-47.
- Marin, B., F. Boumediene, G. Logroscino, P. Couratier, M. C. Babron, A. L. Leutenegger, M. Copetti, P. M. Preux, and E. Beghi. 2017. 'Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis', *Int J Epidemiol*, 46: 57-74.
- Martinez, H. R., C. E. Escamilla-Ocanas, C. R. Camara-Lemarroy, M. T. Gonzalez-Garza, J. Moreno-Cuevas, and M. A. Garcia Sarreon. 2020. 'Increased cerebrospinal fluid levels of cytokines monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein-1beta (MIP-1beta) in patients with amyotrophic lateral sclerosis', *Neurologia (Engl Ed)*, 35: 165-69.
- Masrori, P., and P. Van Damme. 2020. 'Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review', *Eur J Neurol*, 27: 1918-29.
- Moisand Lachenal G. 2009 'Exosomes neuronaux : sécrétion de protéines membranaires impliquées dans les processus physiologiques et pathologiques du système nerveux'. *Biologie cellulaire*. Université Joseph-Fourier - Grenoble I.
- Nelson, L. M., V. McGuire, W. T. Longstreth, Jr., and C. Matkin. 2000. 'Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption', *Am J Epidemiol*, 151: 156-63.
- Neumann, M., D. M. Sampathu, L. K. Kwong, A. C. Truax, M. C. Micsenyi, T. T. Chou, J. Bruce, T. Schuck, M. Grossman, C. M. Clark, L. F. McCluskey, B. L. Miller, E. Masliah, I. R. Mackenzie, H. Feldman, W. Feiden, H. A. Kretzschmar, J. Q. Trojanowski, and V. M. Lee. 2006. 'Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis', *Science*, 314: 130-3.
- Niedermeyer, S., M. Murn, and P. J. Choi. 2019. 'Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Chest*, 155: 401-08.
- Obrador, E., R. Salvador, R. Lopez-Blanch, A. Jihad-Jebbar, S. L. Valles, and J. M. Estrela. 2020. 'Oxidative Stress, Neuroinflammation and Mitochondria in the Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Antioxidants (Basel)*, 9.
- Obrador, E., R. Salvador-Palmer, R. Lopez-Blanch, A. Jihad-Jebbar, S. L. Valles, and J. M. Estrela. 2021. 'The Link between Oxidative Stress, Redox Status, Bioenergetics and Mitochondria in the Pathophysiology of ALS', *Int J Mol Sci*, 22.

- Perry, V. H., J. A. Nicoll, and C. Holmes. 2010. 'Microglia in neurodegenerative disease', *Nat Rev Neurol*, 6: 193-201.
- Philips, T., A. Bento-Abreu, A. Nonneman, W. Haeck, K. Staats, V. Geelen, N. Hersmus, B. Kusters, L. Van Den Bosch, P. Van Damme, W. D. Richardson, and W. Robberecht. 2013. 'Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis', *Brain*, 136: 471-82.
- Querol-Vilaseca, M., M. Colom-Cadena, J. Pegueroles, C. San Martin-Paniello, J. Clarimon, O. Belbin, J. Fortea, and A. Lleó. 2017. 'YKL-40 (Chitinase 3-like I) is expressed in a subset of astrocytes in Alzheimer's disease and other tauopathies', *J Neuroinflammation*, 14: 118.
- Ravits, J. M., and A. R. La Spada. 2009. 'ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration', *Neurology*, 73: 805-11.
- Renton, A. E., A. Chio, and B. J. Traynor. 2014. 'State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics', *Nat Neurosci*, 17: 17-23.
- Rosenblum, L. T., and D. Trotti. 2017. 'EAAT2 and the Molecular Signature of Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Adv Neurobiol*, 16: 117-36.
- Russell, E. R., D. F. Mackay, K. Stewart, J. A. MacLean, J. P. Pell, and W. Stewart. 2021. 'Association of Field Position and Career Length With Risk of Neurodegenerative Disease in Male Former Professional Soccer Players', *JAMA Neurol*, 78: 1057-63.
- Sanfilippo, C., A. Longo, F. Lazzara, D. Cambria, G. Distefano, M. Palumbo, A. Cantarella, L. Malaguarnera, and M. Di Rosa. 2017. 'CHI3L1 and CHI3L2 overexpression in motor cortex and spinal cord of sALS patients', *Mol Cell Neurosci*, 85: 162-69.
- Sassani, M., J. J. Alix, C. J. McDermott, K. Baster, N. Hoggard, J. M. Wild, H. J. Mortiboys, P. J. Shaw, I. D. Wilkinson, and T. M. Jenkins. 2020. 'Magnetic resonance spectroscopy reveals mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis', *Brain*, 143: 3603-18.
- Shaw, P. J. 2005. 'Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 1046-57.
- Spencer, P. S., V. S. Palmer, and G. E. Kisby. 2020. 'Western Pacific ALS-PDC: Evidence implicating cycad genotoxins', *J Neurol Sci*, 419: 117185.
- Statland, J. M., R. J. Barohn, A. L. McVey, J. S. Katz, and M. M. Dimachkie. 2015. 'Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Neurol Clin*, 33: 735-48.
- Steinacker, P., E. Feneberg, S. Halbgebauer, S. Witzel, F. Verde, P. Oeckl, P. Van Damme, N. Gaur, E. Gray, J. Grosskreutz, C. G. Jardel, M. Kachanov, J. Kuhle, F. Lamari, A. Maceski, M. Del Mar Amador, B. Mayer, C. Morelli, S. Petri, K. Poesen, J. Raaphorst, F. Salachas, V. Silani, M. R. Turner, M. M. Verbeek, A. E. Volk, J. H. Weishaupt, P. Weydt, A. C. Ludolph, and M. Otto. 2021. 'Chitotriosidase as biomarker for early stage amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study', *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 22: 276-86.
- Steinacker, P., F. Verde, L. Fang, E. Feneberg, P. Oeckl, S. Roeber, S. Anderl-Straub, A. Danek, J. Diehl-Schmid, K. Fassbender, K. Fliessbach, H. Foerstl, A. Giese, H. Jahn, J. Kassubek, J. Kornhuber, G. B. Landwehrmeyer, M. Lauer, E. H. Pinkhardt, J. Prudlo, A. Rosenbohm, A. Schneider, M. L. Schroeter, H. Tumani, C. A. F. von Arnim, J. Weishaupt, P. Weydt, A. C. Ludolph, D. Yilmazer Hanke, M. Otto, and F. TLDC study group. 2018. 'Chitotriosidase (CHIT1) is increased in microglia and macrophages in spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis and cerebrospinal fluid levels correlate with disease severity and progression', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89: 239-47.
- Stifani, N. 2014. 'Motor neurons and the generation of spinal motor neuron diversity', *Front Cell Neurosci*, 8: 293.

- Tard, C., L. Defebvre, C. Moreau, D. Devos, and V. Danel-Brunaud. 2017. 'Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value', *Rev Neurol (Paris)*, 173: 263-72.
- Thompson, A. G., E. Gray, A. Bampton, D. Raciborska, K. Talbot, and M. R. Turner. 2019. 'CSF chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90: 1215-20.
- Thompson, A. G., E. Gray, M. L. Thezenas, P. D. Charles, S. Evetts, M. T. Hu, K. Talbot, R. Fischer, B. M. Kessler, and M. R. Turner. 2018. 'Cerebrospinal fluid macrophage biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis', *Ann Neurol*, 83: 258-68.
- Thonhoff, J. R., E. P. Simpson, and S. H. Appel. 2018. 'Neuroinflammatory mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis', *Curr Opin Neurol*, 31: 635-39.
- Traynor, B. J., M. B. Codd, B. Corr, C. Forde, E. Frost, and O. Hardiman. 2000. 'Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study', *Arch Neurol*, 57: 109-13.
- Van Damme, P., W. Robberecht, and L. Van Den Bosch. 2017. 'Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities', *Dis Model Mech*, 10: 537-49.
- van Rheenen, W., R. A. A. van der Spek, M. K. Bakker, Jjfa van Vugt, P. J. Hop, R. A. J. Zwamborn, N. de Klein, H. J. Westra, O. B. Bakker, P. Deelen, G. Shireby, E. Hannon, M. Moisse, D. Baird, R. Restuadi, E. Dolzhenko, A. M. Dekker, K. Gawor, H. J. Westeneng, G. H. P. Tazelaar, K. R. van Eijk, M. Kooyman, R. P. Byrne, M. Doherty, M. Heverin, A. Al Khleifat, A. Iacoangeli, A. Shatunov, N. Ticozzi, J. Cooper-Knock, B. N. Smith, M. Gromicho, S. Chandran, S. Pal, K. E. Morrison, P. J. Shaw, J. Hardy, R. W. Orrell, M. Sendtner, T. Meyer, N. Basak, A. J. van der Kooi, A. Ratti, I. Fogh, C. Gellera, G. Lauria, S. Corti, C. Cereda, D. Sproviero, S. D'Alfonso, G. Soraru, G. Siciliano, M. Filosto, A. Padovani, A. Chio, A. Calvo, C. Moglia, M. Brunetti, A. Canosa, M. Grassano, E. Beghi, E. Pupillo, G. Logroscino, B. Nefussy, A. Osmanovic, A. Nordin, Y. Lerner, M. Zabari, M. Gotkine, R. H. Baloh, S. Bell, P. Vourc'h, P. Corcia, P. Couratier, S. Millecamps, V. Meininger, F. Salachas, J. S. Mora Pardina, A. Assialioui, R. Rojas-Garcia, P. A. Dion, J. P. Ross, A. C. Ludolph, J. H. Weishaupt, D. Brenner, A. Freischmidt, G. Bensimon, A. Brice, A. Durr, C. A. M. Payan, S. Saker-Delye, N. W. Wood, S. Topp, R. Rademakers, L. Tittmann, W. Lieb, A. Franke, S. Ripke, A. Braun, J. Kraft, D. C. Whiteman, C. M. Olsen, A. G. Uitterlinden, A. Hofman, M. Rietschel, S. Cichon, M. M. Nothen, P. Amouyel, Slalom Consortium, Parals Consortium, Slagen Consortium, Slap Consortium, B. J. Traynor, A. B. Singleton, M. Mitne Neto, R. J. Cauchi, R. A. Ophoff, M. Wiedau-Pazos, C. Lomen-Hoerth, V. M. van Deerlin, J. Grosskreutz, A. Roediger, N. Gaur, A. Jork, T. Barthel, E. Theele, B. Ilse, B. Stubendorff, O. W. Witte, R. Steinbach, C. A. Hubner, C. Graff, L. Brylev, V. Fominykh, V. Demeshonok, A. Ataulina, B. Rogelj, B. Koritnik, J. Zidar, M. Ravnik-Glavac, D. Glavac, Z. Stevic, V. Drory, M. Povedano, I. P. Blair, M. C. Kiernan, B. Benyamin, R. D. Henderson, S. Furlong, S. Mathers, P. A. McCombe, M. Needham, S. T. Ngo, G. A. Nicholson, R. Pamphlett, D. B. Rowe, F. J. Steyn, K. L. Williams, K. A. Mather, P. S. Sachdev, A. K. Henders, L. Wallace, M. de Carvalho, S. Pinto, S. Petri, M. Weber, G. A. Rouleau, V. Silani, C. J. Curtis, G. Breen, J. D. Glass, R. H. Brown, Jr., J. E. Landers, C. E. Shaw, P. M. Andersen, E. J. N. Groen, M. A. van Es, R. J. Pasterkamp, D. Fan, F. C. Garton, A. F. McRae, G. Davey Smith, T. R. Gaunt, M. A. Eberle, J. Mill, R. L. McLaughlin, O. Hardiman, K. P. Kenna, N. R. Wray, E. Tsai, H. Runz, L. Franke, A. Al-Chalabi, P. Van Damme, L. H. van den Berg, and J. H. Veldink. 2021. 'Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology', *Nat Genet*, 53: 1636-48.

- Volk, A. E., J. H. Weishaupt, P. M. Andersen, A. C. Ludolph, and C. Kubisch. 2018. 'Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis', *Med Genet*, 30: 252-58.
- Vu, L., J. An, T. Kovalik, T. Gendron, L. Petrucelli, and R. Bowser. 2020. 'Cross-sectional and longitudinal measures of chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis and expression of CHI3L1 in activated astrocytes', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91: 350-58.
- Wagner, J. A., and J. R. Ball. 2015. 'Implications of the Institute of Medicine Report: Evaluation of Biomarkers and Surrogate Endpoints in Chronic Disease', *Clin Pharmacol Ther*, 98: 12-5.
- Wang, H., W. Guo, J. Mitra, P. M. Hegde, T. Vandoorne, B. J. Eckelmann, S. Mitra, A. E. Tomkinson, L. Van Den Bosch, and M. L. Hegde. 2018. 'Mutant FUS causes DNA ligation defects to inhibit oxidative damage repair in Amyotrophic Lateral Sclerosis', *Nat Commun*, 9: 3683.
- Westeneng, H. J., A. Al-Chalabi, O. Hardiman, T. P. Debray, and L. H. van den Berg. 2018. 'The life expectancy of Stephen Hawking, according to the ENCALS model', *Lancet Neurol*, 17: 662-63.
- Wijesekera, L. C., and P. N. Leigh. 2009. 'Amyotrophic lateral sclerosis', *Orphanet J Rare Dis*, 4: 3.
- Writing, Group, and A. L. S. Study Group Edaravone. 2017. 'Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial', *Lancet Neurol*, 16: 505-12.
- Xu, L., T. Liu, L. Liu, X. Yao, L. Chen, D. Fan, S. Zhan, and S. Wang. 2020. 'Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis', *J Neurol*, 267: 944-53.

Sites internet :

- CBIP, Médicaments de la sclérose latérale amyotrophique [En ligne]
<https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=20883> (Page consultée le 11 avril 2021)
- CBIP, 'Résumé des caractéristiques du produit – Rilutek 50mg' [En ligne]
<https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=20883> (Page consultée le 11 avril 2021)
- European Network to Cure ALS. Outcome measures. ALSFRS-R French version [En ligne]
<https://www.encals.eu/outcome-measures/> (Page consultée le 15 janvier 2022)
- ICD-11. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics 11th revision (version 05/2021) [En ligne] <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. (Page consulté le 8 septembre 2021)
- OpenStax College, Biology 2e. 2018. The nervous system. Neurons and glial cells. In *OpenStax CNX*. [En ligne] <https://openstax.org/books/biology-2e/pages/35-1-neurons-and-glial-cells>. (Page consultée le 9 septembre 2021)
- Queensland Brain Institute. The brain. Brain anatomy. What are glia ? Updated 16 jun 2017. [En ligne] <https://qbi.uq.edu.au/brain-basics/brain/brain-physiology/what-are-glia>. (Page consultée le 13 septembre 2021)

9. Annexes

9.1. Critères d'Awaji-shima

Le diagnostic de la SLA requiert

1. Présence de preuves de la dégénérescence des MNI par un examen clinique, électrophysiologique ou neuropathologique.
2. Présence d'une preuve de dégénérescence des MNI par un examen clinique.
3. Présence d'une propagation progressive des symptômes ou des signes au sein d'une région ou vers d'autres régions, déterminée par l'histoire, l'examen physique ou les tests électrophysiologiques.
4. Absence de preuves électrophysiologiques ou pathologiques d'autres processus pathologiques qui pourraient expliquer les signes de dégénérescence des MNI et/ou des MNS.
5. Absence de preuves neuro-imagerie d'autres processus pathologiques qui pourraient expliquer les signes cliniques et électrophysiologiques observés.

Catégories de diagnostic

- SLA certaine : preuve clinique ou électrophysiologique par la présence de signes des MNI et des MNS dans la région bulbaire et dans au moins deux régions de la colonne vertébrale ou présence de signes des MNI et des MNS dans trois régions de la colonne vertébrale.
- SLA probable : preuve clinique ou électrophysiologique par la présence de signes des MNI et des MNS dans au moins deux régions, certains signes des MNS étant nécessairement rostraux (au-dessus) des signes des MNI.
- SLA possible : signes cliniques ou électrophysiologiques de dysfonctionnement des MNS et des MNI dans une seule région ou des signes des MNS seul dans deux régions ou plus ou des signes des MNI rostral par rapport aux signes des MNS.

Des études de neuro-imagerie et de laboratoire clinique auront été réalisées et d'autres diagnostics devront avoir été exclus.

Tableau 3 : Critères d'Awaji-shima (adapté de (Lenglet and Camdessanche 2017))

9.2. ALSFRS-R

1. Parole	
- Normale	+4
- Perturbations détectables	+3
- Intelligible avec répétition	+2
- Utilise occasionnellement une communication non verbale	+1
- Perte de la parole	0
2. Salivation	
- Normale	+4
- Hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne	+3
- Hypersialorrhée modérée mais permanente	+2
- Hypersialorrhée gênante	+1
- Bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir	0
3. Déglutition	
- Alimentation normale	+4
- Quelques fausses routes	+3
- Consistance des aliments modifiée	+2
- Suppléments alimentaires	+1
- Alimentation parentérale exclusive	0
4. Ecriture	
- Normale	+4
- Lente et imprécise mais compréhensible	+3
- Tous les mots ne sont pas compréhensibles	+2
- Tient un stylo mais incapable d'écrire	+1
- Incapable de tenir un stylo	0
5. Hygiène	
- Normale	+4
- Autonome mais avec efficacité diminuée	+3
- Assistance occasionnelle ou substitution	+2
- Assistance d'une tierce personne requise	+1
- Assistance permanente totale	0
6a. Préparation des aliments	
- Normale	+4
- Lente et maladroite mais seul	+3

- Aide occasionnelle pour couper les aliments	+2
- Les aliments sont préparés mais mange seul	+1
- Doit être nourri	0
6b. Préparation des aliments en cas de gastrostomie	
- Utilisation normalement autonome	+4
- Maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul	+3
- Aide nécessaire pour la mise en place	+2
- Fourni une aide minime aux soignants	+1
- Doit être nourri	0
7. Mobilisation au lit	
- Normale	+4
- Lenteur et maladresse mais autonome	+3
- Ajuste les draps avec difficulté	+2
- Peut bouger mais pas se retourner dans le lit	+1
- Dépendant	0
8. Marche	
- Normale	+4
- Difficultés de déambulation	+3
- Marche avec assistance	+2
- Mouvements sans déambulation	+1
- Pas de mouvement des jambes	0
9. Montée d'escaliers	
- Normale	+4
- Lente	+3
- Fatigue	+2
- Aide nécessaire	+1
- Impossible	0
10. Dyspnée	
- Absente	+4
- A la marche	+3
- Dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage	+2
- Au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée	+1
- Difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique	0

11. Orthopnée	
- Absente	+4
- Quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers	+3
- Besoin de plus de 2 oreillers pour dormir	+2
- Ne peut dormir qu'assis	+1
- Ne peut pas dormir	0
12. Insuffisance respiratoire	
- Absente	+4
- Utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire	+3
- Utilisation continue d'une VNI la nuit	+2
- Utilisation continue d'une VNI jour et nuit	+1
- Ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie	0

Tableau 4 : ALSFRS-R version française (adapté de ENCALs)

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative fatale qui se caractérise par une dégénérescence des motoneurones inférieurs et supérieurs entraînant une paralysie progressive.

La recherche sur cette maladie a de nombreux défis à relever, notamment la découverte de biomarqueurs de diagnostic et de pronostic sensibles et spécifiques.

Une inflammation du système nerveux central est observée chez les malades, c'est pourquoi les scientifiques s'intéressent aux biomarqueurs de la neuroinflammation.

La première partie de ce mémoire a pour objectif de décrire la maladie, ses différentes formes, son épidémiologie et son étiologie. Elle abordera également la problématique du manque de traitements, de l'absence de tests et de biomarqueurs de diagnostic ainsi que de la difficulté à évaluer le pronostic.

La deuxième partie se concentrera sur trois biomarqueurs de la neuroinflammation : CHIT1, YKL-40 et MCP-1. L'objectif est de déterminer si ces biomarqueurs seraient utiles dans le diagnostic et le pronostic de la sclérose latérale amyotrophique en analysant cinq études.

Amyotrophic lateral sclerosis is a fatal neurodegenerative disease characterised by degeneration of the lower and upper motor neurons leading to progressive paralysis.

Research on this disease faces many challenges, including the discovery of sensitive and specific diagnostic and prognostic biomarkers.

Inflammation of the central nervous system is observed in patients, which is why scientists are interested in biomarkers of neuroinflammation.

The first part of this thesis aims to describe the disease, its different forms, its epidemiology and its etiology. It will also address the problem of the lack of treatment, the absence of diagnostic tests and biomarkers, and the difficulty in assessing the prognosis.

The second part will focus on three biomarkers of neuroinflammation: CHIT1, YKL-40 and MCP-1. The aim is to determine whether these biomarkers would be useful in the diagnosis and prognosis of ALS by analysing five studies.

