

ACCOLADE

N° 9 Décembre 2015



Accompagner la vie,
vaincre la maladie de Charcot.

www.arsla.org

ARSLA 
Association pour la Recherche sur
la Sclérose Latérale Amyotrophique
et autres Maladies du Motoneurone

ÉDITO	3
30 ANS D'ACTION	4
RETOUR SUR L'ENQUÊTE NATIONALE	9
JOURNÉES DEAUVILLE 2015	11
MISE EN PLACE DE LA FILIÈRE SLA	12
RETOUR SUR LES PREMIÈRES JOURNÉES DE LA RECHERCHE FILSLAN / ARSLA	
Dossier spécial « projets de recherche »	13
PROTOCOLE PULSE, UN AN APRÈS	33
LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES TERMINÉS	36
PRIX JEUNE CHERCHEUR 2015	38
ICE BUCKET CHALLENGE 2015	40
COURSE DES HÉROS 2015	41
DÉPARTS ET ARRIVÉES AU SEIN DE L'ÉQUIPE	42
PORTRAIT DE 3 ORGANISATEURS D'ÉVÉNEMENT AU PROFIT DE L'ARSLA	44
LA SLA EN CHIFFRES	47
REMERCIEMENTS	48

Directrice de la publication : Marie Léon
Rédactrices : Christine Tabuenca et Marion Palm • Chef de projet : Marion Palm
Réalisation graphique : Virginie Hélaïne • Impression : Imprimerie Guéblez
Crédits photo : Bruno Thomas - ARSLA - Fotolia



Marie LÉON
Présidente de l'ARSLA

2015 est une année particulière puisque nous célébrons nos 30 ans d'existence. Ces 30 ans ont été 30 ans de combats multiples qui ont permis de faire reconnaître les urgences liées à cette maladie évolutive, dans l'accompagnement des malades et dans la recherche. Nous pouvons être fiers du travail accompli, les avancées sont significatives : une prise en charge plus efficace, une amélioration de la qualité de vie des patients, une meilleure connaissance de la maladie. L'ARSLA, en respect de ses valeurs, a soutenu plus de 20 000 malades et a soutenu la recherche à hauteur de 5 millions d'euros en 30 ans.

Toutefois, cet anniversaire est aussi une déception très forte pour nous car malgré les projets financés en 30 ans - et plus globalement 150 ans de recherche dans le monde - le traitement de la maladie n'existe toujours pas.

Nous ne perdons toutefois pas espoir, les 30 dernières ont été les plus prometteuses. Jamais autant de pistes n'ont été explorées, jamais autant de découvertes n'ont été faites que depuis ces 30 dernières années et les protocoles PULSE, MINE et STRENGTH. Tous les projets lancés et à lancer suite au formidable élan de générosité suscité dans le monde entier par le Ice Bucket Challenge l'an passé vont ainsi contribuer à l'accélération de la recherche.

C'est parce que notre espoir repose sur ces projets et parce que vous êtes toujours plus nombreux à nous solliciter pour avoir des informations sur la recherche que nous avons décidé de consacrer ce numéro plus particulièrement à ce sujet. Deux ans après la publication du livret « 10 chercheurs face à l'avenir », ce numéro vise à faire le point sur l'actualité de nos projets et les faits marquants de l'année. Il revient notamment sur les échanges très riches qui ont eu lieu pendant les premières journées de recherche que nous avons organisées avec la Filière SLA en juin dernier et qui ont réuni pour la première fois tous les chercheurs français sur la SLA ; qu'ils soient chercheurs en recherche fondamentale ou médecins/chercheurs.

Mais vous y découvrirez aussi le portrait de bénévoles, les résultats de l'enquête nationale menée au printemps dernier et un point sur les avancées du Protocole PULSE...

Bonne lecture.

30 ANS D'ACTION

En 30 ans, l'ARSLA est devenue un acteur incontournable de santé publique grâce à son soutien à la recherche et aux patients. Ce sont plus de 5 millions d'euros qui ont été versés à la recherche sur la maladie de Charcot, soit plus de 150 projets de recherche clinique ou fondamentale qui ont tous contribué à une meilleure connaissance de la SLA. Mais ce sont également 20 000 patients et leurs proches qui ont bénéficié du soutien de l'association.





1993

Premier Symposium international sur la SLA en France organisé en collaboration avec l'Association anglaise MNDA (Motor Neurone Disease Association).

1993

Claude Blanchard devient Président de l'ARS.

1994

Le Centre SLA de l'Hôtel-Dieu de Paris s'installe à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

1996

Arrivée du Riluzole

Le Riluzole est ainsi le seul médicament commercialisé dans le traitement de la SLA. Son efficacité reste toutefois modérée car l'espérance de vie n'est prolongée que de quelques mois. Les autres traitements initiés au cours de la maladie ont pour but de pallier les nombreux symptômes de la maladie et d'en soulager les conséquences en assurant, autant que faire se peut, un certain confort au patient.



2000

Premiers États-Généraux sur la SLA qui donneront lieu au « Livre Noir de la SLA » : recueil qui pose un état des lieux des difficultés spécifiques rencontrées par les malades. Il est une étape importante vers la reconnaissance des Centres SLA par les pouvoirs publics.



1997

Forte de son réseau mondial, l'Alliance Internationale des Associations contre la SLA a décidé, en 1997, d'instituer la « Journée Mondiale de la SLA » (Global Day) le 21 juin. Cette date du solstice d'été a été choisie parce qu'elle symbolisait le « tournant » thérapeutique que tout le monde espère.



2000

Création de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) avec la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie, France Alzheimer, France Parkinson et l'ARSEP. La spécificité de la FRC est de soutenir des programmes scientifiques qui s'intéressent à plusieurs pathologies neurologiques et mettent à contribution différentes disciplines.

Pour mener à bien ses missions, la FRC a mobilisé les médias avec le Neurodon : opération nationale de collecte de fonds et de sensibilisation aux maladies neurologiques. Le Neurodon se déroule au mois de mars à l'occasion de la Semaine du Cerveau organisée en partenariat avec la Société des Neurosciences et la Société Française de Neurologie.

2000

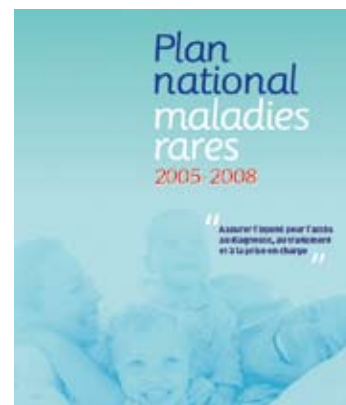
Michèle Fussellier devient présidente de l'ARS.

2002

L'ARS devient l'**ARSLA** - l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone. Ce changement de nom permet de ne pas la confondre avec les A.R.S, Agences Régionales de Santé, et permet aussi à l'association de s'ouvrir à d'autres pathologies voisines telles que la Sclérose Latérale Primitive, le Syndrome de Kennedy...

2005

Le premier «**Plan national maladies rares 2005-2008**», à l'initiative du Ministre Xavier Bertrand, propose une série de mesures concrètes, cohérentes et structurantes pour l'organisation du système de soins des pathologies rares dont fait partie la SLA. 131 centres de référence, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, seront labellisés et financés par le Ministère de la Santé. 17 Centres SLA en France sont créés.



2004

Les maladies rares ont été retenues comme l'une des cinq grandes priorités de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004.

2002

Première Journées de coordination nationale des Centres SLA par le Pr Vincent Meininger. Cette rencontre professionnelle est organisée annuellement afin d'harmoniser la pratique des différents intervenants, médicaux et paramédicaux, et assurer ainsi à tous les patients du territoire français une prise en charge comparable. Y participent : les professionnels issus des 18 Centres SLA, des Structures de Soins de Suites et de Réadaptation accueillant des patients SLA et des représentants de l'ARSLA. C'est désormais le Pr Claude Desnuelle, responsable du Centre SLA de Nice, qui a succédé au Pr Meininger en tant que Président de la Coordination.



2005

L'ARSLA participe à la Conférence de consensus sur la prise en charge des personnes atteintes de la SLA, présidée par le Pr Claude Desnuelle, à Nice, sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS).

2006

L'ARSLA est agréée par le Ministère de la Santé comme Association d'usagers du système de santé. Au titre de cet agrément, tout adhérent de l'ARSLA peut être mandaté par l'Association pour se porter candidat à un siège dans les instances hospitalières et de santé publique, nationales et locales, aux fins de représenter et défendre les droits des usagers du système de santé.

2008

Emmanuel HIRSCH est nommé président de l'ARSLA.

2009

Évaluation des Centres SLA par la HAS dans le cadre de l'évaluation du 1^{er} plan des maladies rares. Le Ministère de la Santé souligne alors le rôle majeur des Centres dans la qualité de la prise en charge des personnes touchées par la SLA.



2010

L'ARSLA est agréée par le Comité de la Charte «Don en confiance». Depuis 20 ans, le Comité de la Charte exerce la mission de régulation professionnelle de l'appel à la générosité publique. Son action se fonde sur l'élaboration des règles de déontologie, l'agrément des organismes volontaires pour se plier à une discipline collective vis-à-vis des donateurs et le contrôle continu des engagements souscrits.

2012

Marie-France CAZALERE-FOUQUIN devient présidente de l'ARSLA.



2011

Lancement du second Plan national des maladies rares 2011-14. Celui-ci a renouvelé l'ambition du plan précédent 2005-08. Il vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, à développer la recherche et à amplifier les coopérations européennes et internationales. Il a conduit à la mise en place des Filières de santé. Pour la SLA, cette filière porte le nom de FILSLAN.

2011

«Année des patients et de leurs droits», le Ministère de la Santé a renouvelé pour 5 ans l'agrément de l'ARSLA.

Les organisations agréées s'engagent à respecter les règles de déontologie fixées par le Comité dans les quatre domaines couverts par la Charte du Don en Confiance: le fonctionnement statutaire et la gestion désintéressée, la rigueur de la gestion, la qualité de la communication et des actions de collecte de fonds, et enfin, la transparence financière.

2013

Le 13 juin, colloque « SLA : un défi, quels espoirs? ». En partenariat avec le ministère de la Santé, ce colloque a permis de faire le bilan d'un quart de siècle scientifique et sur la prise en charge des patients.



2014

Lancement du Protocole **PULSE**. La convention entre l'ARSLA et le CHU de Lille est signée le 21 novembre.

2014

Marie LEON devient présidente.



2014

Le **Ice Bucket Challenge** envahit la Toile. Un défi qui consiste à se verser un seau d'eau glacée sur la tête ; défi très fort symboliquement si l'on n'oublie pas que cette action traduit le ressenti des personnes à l'annonce du diagnostic de la maladie, l'effroi et la paralysie de tout le corps.

De Bill Gates à Mark Zuckerberg, en passant par de nombreuses autres personnalités américaines et françaises tel Cyril Hanouna, Johnny Halliday, Nikos ou encore Karine Ferri ; ainsi que sportifs, animateurs, acteurs, chanteurs... ils sont nombreux à avoir relevé le défi en 2014. 100 millions de dollars ont été ainsi collectés aux USA.

2015

L'ARSLA est élue au Conseil d'administration du Comité de la Charte en avril. Elle rejoint ainsi : Action contre la faim, les Apprentis d'Auteuil, la Croix Rouge, le Secours Catholique et la FRM. **Pour la première fois, une association de notre taille siège dans cette instance.** Sa présence devrait permettre de renforcer le Comité de la Charte par une meilleure prise en compte de la diversité des situations des associations membres.

2015

À l'occasion de ses 30 ans, l'association crée le 1^{er} « **Prix Jeune Chercheur** » qui a été remis à Sina Sangari le 2 juillet pour ses travaux sur les atteintes sensori-motrices chez les patients atteints de la SLA. Une dotation spécifique « jeunes chercheurs » est également créée.



RETOUR SUR L'ENQUÊTE NATIONALE*

Pour orienter au mieux sa stratégie et répondre à la fois aux besoins du terrain, mais aussi aux attentes des patients et de leurs proches, l'association a lancé une grande consultation nationale, au mois de mai 2015, auprès des personnes atteintes de la maladie et de leurs proches.

Cette consultation nationale a été menée en partenariat avec l'institut de sondage Ifop auprès des adhérents de l'ARSLA et/ou des personnes ayant un lien avec la maladie et a bénéficié d'un très bon taux de retour (près de 1000 répondants). L'association remercie l'ensemble des participants pour leur contribution, essentielle pour une poursuite optimale de nos missions.

Globalement, il s'agit d'un constat très positif pour l'ARSLA qui **bénéficie d'une excellente image** due en grande partie au caractère indispensable reconnu à l'association. Une quasi-totalité des personnes consultées (92%) considèrent l'association indispensable pour faire valoir la cause des personnes touchées par la maladie et 84% l'estiment indispensable pour soutenir l'entourage des malades.

96%

des personnes
interrogées ont
une bonne image
de l'association.



Jugée « humaine » et « dynamique », l'association pâtit néanmoins d'un manque de visibilité pour 45% des sondés. Ainsi, ce sont les plus jeunes (46% des moins de 35 ans) et les personnes ayant un malade de leur entourage plus éloigné d'eux qui déclarent le moins bien connaître les missions de l'ARSLA. Ainsi, même si le service de prêt de matériel est bien connu par les interviewés (78%), ce n'est pas ce service qui les a amené à prendre contact pour la première fois avec l'association. Les réponses obtenues sur ce point sont en effet unanimes : **81% des sondés ont pris contact avec l'ARSLA pour obtenir des informations sur la maladie**, et 19% recherchaient des conseils pour l'achat de matériel, ou l'aménagement du domicile. Seuls 23% se sont adressés à l'association pour une demande de prêt de matériel, et 8% pour obtenir les coordonnées de professionnels de santé.

Même si la connaissance de l'existence des centres SLA n'est pas suffisante, elle est importante (79% en ont connaissance) et leur notoriété est élevée : **92% des personnes interviewées les jugent nécessaires** et 48% d'entre eux s'y sont déjà rendus. La principale critique étant qu'ils sont insuffisants en nombre et donc trop peu visibles ce qui les rend insuffisamment connus des malades et de leurs proches. La qualité de leurs prestations n'est, elle, nullement remise en cause : ils sont bien adaptés, bien gérés et facilement accessibles.

*En partenariat avec l'Ifop.

« Les centres SLA et vous : quelle perception ? »

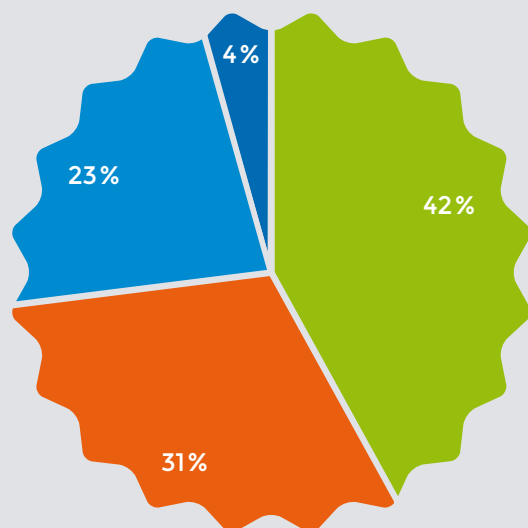


Ainsi, si les trois quarts des sondés se révèlent au fait des prestations et services proposés par l'association et les estiment efficaces, c'est sur le domaine de la recherche médicale et de l'information que se cristallisent les principales attentes. Pour près de la moitié des répondants (44%), les efforts de l'association doivent principalement se porter sur l'engagement dans la recherche.

Du point de vue de la communication, les relations directes avec l'association sont assez rares et les contacts davantage virtuels – par le versement d'un soutien financier, ou la demande d'informations liées à la maladie – que relationnels. Ce caractère distant de la relation peut ainsi expliquer la difficulté qu'ont les interrogés à savoir comment l'association peut accompagner les malades, ou comment elle peut aider les proches à bien accompagner le malade. Ainsi, 48% des interrogés estiment que ce qui manque en premier lieu est l'accompagnement psychologique, bien plus que le soutien financier ou matériel.

Ces résultats sont venus enrichir la réflexion stratégique engagée dans le cadre des 30 ans afin d'apporter une réponse adaptée aux nouveaux besoins du terrain. Ce travail stratégique a abouti à la rédaction du projet de l'association pour les cinq années à venir : CHALLENGE 2020. Fidèle aux valeurs de l'association, CHALLENGE 2020 confirme les orientations définies il y a 30 ans et les renforce : promouvoir les droits des malades, améliorer la qualité de vie des patients et stimuler et faciliter la recherche. Cela impose un développement de l'association au niveau de sa notoriété, de son bénévolat et de ses ressources, le nerf de la guerre.

« Sur quoi portent les attentes vis-à-vis de l'ARSLA ? »



- 42% la recherche médicale
- 31% la communication et l'information sur la maladie
- 23% l'accompagnement et la création de lien entre les différents acteurs
- 4% ne se prononcent pas



81 %

des sondés ont pris contact avec l'ARSLA pour obtenir des informations sur la maladie.

92 %

jugent les centres SLA nécessaires et 75 % les trouvent accueillants.



JOURNÉES DEAUVILLE 2015

En respect du Plan maladies rares, les Journées Nationales Annuelles FILSLAN remplacent désormais les Journées de la Coordination. Les objectifs restent les mêmes : réunir l'ensemble des acteurs intervenant dans la prise en charge des patients afin d'échanger et harmoniser les pratiques.

Près de 350 participants se sont retrouvés à ces 11^{èmes} Journées les 17 et 18 septembre 2015, à Deauville, sur le thème « Rôles et actions des Centres dans l'accompagnement du patient dans son environnement de vie ».

Parmi eux, 25 personnes de l'association étaient présentes : administrateurs, salariés et bénévoles. Le Vice-président de l'ARSLA, Bernard Pistre a insisté dans son discours d'ouverture sur l'importance de ce travail collaboratif exemplaire entre les Centres SLA et l'association, qui permet une meilleure prise en charge des patients, et sur la nécessité de le renforcer afin que nos actions de plaidoyer soient encore plus fortes.

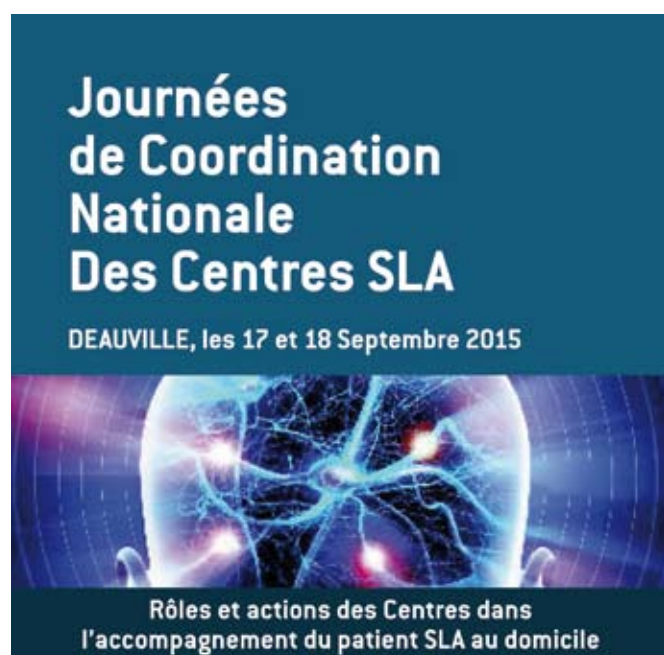
Christine Tabuenca, Secrétaire générale de l'association, a présenté les résultats de l'enquête nationale menée auprès de 1000 personnes et qui confirme l'efficacité des Centres SLA.

Ce sont également 14 ateliers qui furent riches et constructifs dans leurs nombreux échanges, preuve de la motivation, de l'implication et de la cohésion des équipes pluridisciplinaires qui constituent les Centres SLA.

Ce sont aussi 2 conférences : celle du Pr D. Mallet (USP de Luynes-CHU de Tours) qui portait sur une réflexion éthique et sociétale autour de la fin de vie des patients SLA, l'accompagnement au travers des directives anticipées et du droit à la sédation profonde ; et celle du Pr D. Hannequin (CHU de Rouen) qui portait sur la physiopathologie de la SLA, montrant l'existence de causes communes entre la SLA et la Démence Fronto-Temporale (mutations de gènes en commun, mécanismes moléculaires semblables...).

Les travaux de recherche clinique ont fait l'objet de présentations et de discussions montrant la dynamique des groupes.

Les prochaines Journées FILSLAN se dérouleront à Montpellier les 30 juin et 1^{er} juillet 2016.



MISE EN PLACE DE LA FILIÈRE SLA

2014 a vu la naissance des filières de santé comme défini dans le 2nd Plan national des maladies rares. Ces filières ont pour objectif de renforcer le dynamisme des équipes et des associations en contribuant au rapprochement de tous les partenaires impliqués dans le soin et la recherche. Elles apportent un cadre idéal pour le développement de projets de recherche, clinique et translationnelle, et des essais thérapeutiques dont nous espérons une explosion dans les années à venir.

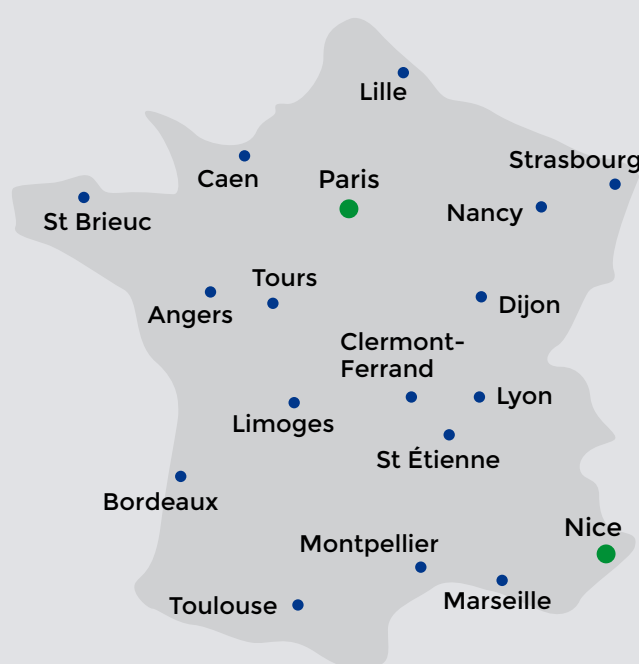
Le 1^{er} plan national maladies rares (2005 - 2008) a permis de structurer l'organisation de l'offre de soins pour les maladies rares. 131 centres de référence, regroupant des équipes hospitalo-universitaires hautement spécialisées, sont labellisés à ce jour, dont 18 Centres SLA.

Le 2nd plan national maladies rares (2011 - 2014) a permis la création de 23 filières de santé maladies rares, dont une dédiée à la SLA nommée FILSLAN.

Les missions de la filière sont :

- de structurer la coordination des Centres en mutualisant les moyens de coordination et d'animation ;
- de faciliter pour toutes les personnes atteintes de maladie rare, et pour leur médecin traitant, le repérage et l'orientation dans le système de prise en charge ainsi que l'information sur les maladies ciblées ;
- de renforcer la coordination de la prise en charge globale diagnostique, thérapeutique et médico-sociale ;
- d'organiser la collecte des données cliniques à des fins de suivi et de recherche en assurant leur qualité ;
- d'impulser et coordonner les actions de recherche ;
- de regrouper les ressources et l'expertise au niveau national pour en accroître la visibilité au niveau international, notamment dans la perspective de faciliter leur intégration dans les futurs réseaux européens de référence.

Ce qui nous donne au niveau de la SLA, le dispositif suivant :



- 2 Centres de référence
- 16 Centres de Recours et de Compétences
- 5 Laboratoires de diagnostic moléculaire
- 13 Laboratoires de recherche fondamentale



RETOUR SUR LES PREMIÈRES JOURNÉES DE LA RECHERCHE FILSLAN / ARSLA

Ces premières journées de la recherche sur la SLA FILSLAN/ARSLA sont nées de la volonté commune d'optimiser les passerelles pour favoriser une recherche sur la SLA transversale et collaborative. Ainsi, 120 chercheurs et soignants ont échangé autour des projets en cours. Nous vous proposons ici un résumé des présentations par thématique de recherche.

CELLULES NON NEURONALES, INFLAMMATION ET MÉTABOLISME

PROJET 1

Comprendre la contribution des cellules microgliales, macrophages dans la SLA à l'aide de modèles murins et iPSC.

Équipe :

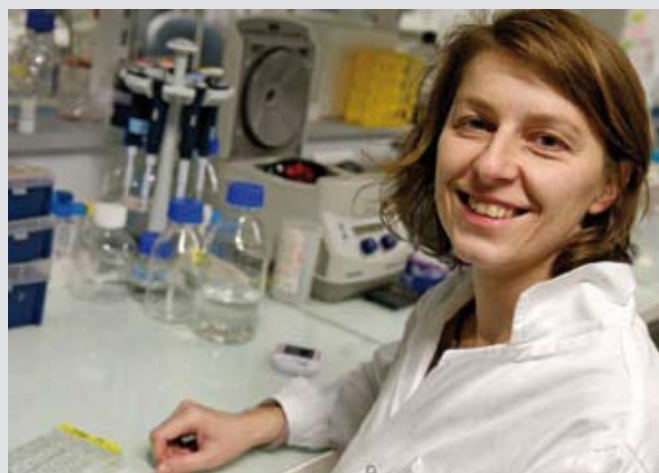
Séverine Boillée (D. Bohl, C. S Lobsiger, S. Millecamps, F. Salachas, D. Seilhean) - ICM, INSERM UMRS-1127; CNRS UMR-7225; UPMC, Hôpital de la Salpêtrière - Université de la Sorbonne - Paris.

Contexte :

Ces travaux s'intéressent aux causes de la SLA et aux mécanismes impliqués dans la dégénérescence motoneuronale, dans le but de ralentir la progression de la maladie. Les études précédentes de cette équipe ayant montré que la SLA est une maladie cellulaire non-autonome où les cellules gliales participent à la dégénérescence motoneuronale et la progression de la maladie, ces travaux étudient la participation des cellules microgliales, macrophages du système nerveux central, et des macrophages périphériques. A l'aide de modèles murins de la SLA, ils ont notamment révélé que le transporteur de glutamate, système xc-, était un régulateur des fonctions microgliales impliqué dans la progression de la maladie.

Méthodologie :

Le motoneurone ayant la particularité d'avoir son corps cellulaire dans le système nerveux central mais d'étendre son axone à la périphérie, ils comparent l'implication des cellules microgliales et des



macrophages périphériques. Ils étudient la réaction de ces cellules induite par les différentes causes génétiques de la SLA ou l'atteinte progressive des motoneurones, à l'aide de modèles murins et de macrophages provenant de patients (sanguins ou dérivés d'iPSc).

Objectifs :

Ces études devraient permettre de révéler des voies dérégulées dans les macrophages à la périphérie, plus faciles à cibler que les cellules microgliales, afin de ralentir la progression de la maladie, dans un but thérapeutique.

PROJET 2

Pathologie du motoneurone : aspects neuroinflammatoires et visées thérapeutiques.

Équipe :

William Camu, Annie Charnet, Emmanuelle Coque, Cécile Hilaire, Raul Juntas-Morales, Jovana Kantar, Serge Lumbroso, Kevin Mouzat, Nicolas Pageot, Céline Salsac, Frédérique Scamps, Thierry Vincent et Cédric Raoul (Inserm UMR1051, Institut des neurosciences de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, Montpellier; Clinique du motoneurone, service de neurologie, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier; Laboratoire de Biochimie, CHRU de Nîmes, Nîmes; Département d'immunologie, CHRU de Montpellier - Hôpital Saint-Eloi, Montpellier).

Contexte :

De nombreuses études mettent en évidence qu'une réponse inflammatoire persistante contribue à la pathogénèse de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et autres maladies du motoneurone. Des astrocytes réactifs à la proximité immédiate des motoneurons jouent un rôle fondamental en déterminant l'ampleur de la réponse inflammatoire des cellules microgliales ou encore en délivrant des facteurs sélectivement toxiques pour les motoneurons. Une réponse neuroimmunitaire, autre trait caractéristique de la SLA, est caractérisée par une infiltration de cellules immunitaires dans le système nerveux central. Cependant, le dialogue inflammatoire s'établissant entre les motoneurons et leur environnement cellulaire peut avoir une issue protectrice ou délétère.

Méthodologie :

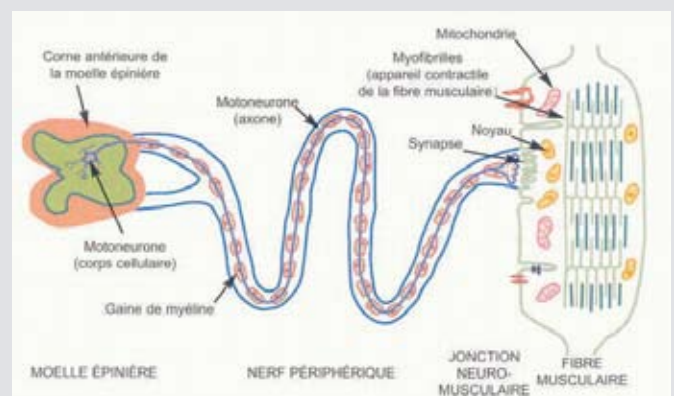
La compréhension des différents signaux de communication émanant de ce contexte inflammatoire ainsi que leur intégration au niveau du motoneurone représentent une étape cruciale dans l'identification de nouvelles voies thérapeutiques. L'équipe articule une recherche fondamentale, clinique et génétique des pathologies du motoneurone.

Objectifs :

Ce projet propose :

1. d'identifier les acteurs moléculaires de ce dialogue entre motoneurons, astrocytes, microglie et cellules immunitaires;
2. de développer de nouvelles approches thérapeutiques pertinentes;
3. de promouvoir une recherche translationnelle évaluant la relevance clinique et génétique de notre recherche.

Résultats :



PROJET 3

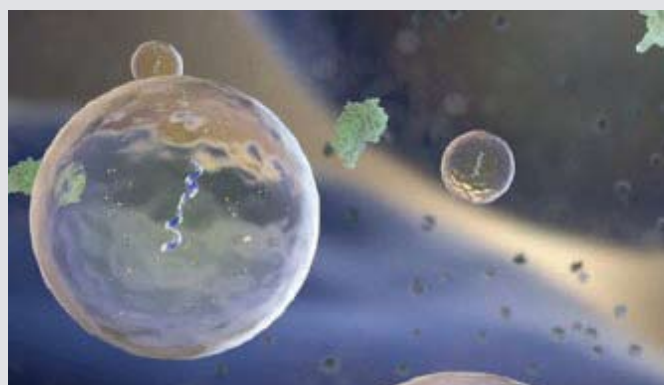
Accumulation d'exosomes dans les cellules musculaires de patients SLA : impact sur la communication cellules-cellules.

Équipe :

Stéphanie Duguez, Laura Le Gall, Gisèle Ouan-daogo, William J Duddy, Jeanne Lainé, Sylvain Roquevière, Maria Del Mar Adamor, Jean Philippe Loeffler, José Luis Gonzales, Lucette Lacomblez, Gillian Butler, Brown, Cécile Martinat, Vincent Mouly, Pierre François Pradat (Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS 974 UPMC, INSERM, FRE 3617 CNRS, AIM; I-Stem, INSERM/UEVE UMR 861, I-STEM, AFM; Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière; Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neuro-dégénérescence, Université de Strasbourg, INSERM U1118.

Contexte :

Même si les mécanismes physiopathologiques des formes familiales ou sporadiques de la SLA sont encore très mal connus, les données de la littérature suggèrent que les voies impliquées dans la sécrétion de certaines vésicules (les exosomes) sont altérées. Ces exosomes jouent un rôle majeur dans la communication cellules-cellules et plusieurs laboratoires (dont le nôtre) ont montré que le muscle squelettique sécrète des exosomes.



Méthodologie :

Un sécrétome musculaire in silico a été réalisé en utilisant 2 études transcriptomiques publiées et réalisées à partir de muscles de patients SLA sporadiques. Cette analyse nous a permis de mettre en évidence une altération significative des gènes impliqués dans la voie lysosomale et endosomale : 2 voies impliquées dans la biogenèse et la sécrétion des exosomes. Ces analyses ont confirmé une accumulation d'exosomes au niveau des coupes histologiques de muscles de patients SLA. De manière intéressante, les analyses transcriptomiques, d'immuno-marquages et de RT-qPCR montrent de manière consistante une importante accumulation d'exosomes dans le cytosol de cellules souches du muscle SLA en culture, cellules naïves du processus de dénervation. La microscopie électronique révèle la présence de corps multivésiculaires riches en exosomes dans ces cellules. Ces exosomes sont sécrétés en abondance dans les milieux de cultures des cellules musculaires SLA.

Résultats :

L'ensemble de ces résultats suggère une perturbation de la voie exosomale au niveau des cellules musculaires, perturbation commune à l'ensemble du groupe de patients étudiés. Lorsque les exosomes SLA sont appliqués à des cultures de cellules musculaires contrôles, il est observé une perte significative de noyaux, perte reflétant la mort cellulaire, et une diminution du domaine nucléaire, diminution reflétant une atrophie des myotubes. Cette étude originale suggère pour la première fois un rôle du sécrétome musculaire dans la pathologie SLA. Établir un lien entre la sécrétion d'exosomes et le processus pathologique SLA devrait ouvrir de nouvelles opportunités pour des stratégies thérapeutiques.

PROJET 4**Les mécanismes fondamentaux de la perte de poids dans la SLA.****Équipe :**

Luc Dupuis - 1 INSERM U1118, faculté de médecine, Strasbourg.

Contexte :

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est caractérisée, au-delà des symptômes moteurs, par une perte de poids qui peut être très importante. Cette perte de poids précède les symptômes moteurs, et est accentuée par la dysphagie liée à la progression des symptômes bulbaires. Elle est aussi retrouvée dans les modèles animaux de SLA, et la contrecarrer retarde le développement des symptômes moteurs. Enfin, la perte de poids est corrélée à la survie chez les patients et les premiers résultats d'essais cliniques suggèrent qu'une alimentation hypercalorique augmente la survie des patients gastrostomisés. Malgré ces multiples évidences d'une importance de la perte de poids dans la SLA, les mécanismes qui la contrôlent sont complètement inconnus à l'heure actuelle.

Méthodologie :

Ces travaux actuels suggèrent plusieurs mécanismes potentiels gouvernant la perte de poids, tant dans les modèles animaux que chez les patients. Notamment, ils ont identifié des altérations hypothalamiques communes aux modèles murins et aux patients SLA. La diminution d'un neuropeptide hypothalamique apparaît à elle seule suffisante pour expliquer la perte de poids car la complémentation par ce neuropeptide compense la perte de poids de souris SOD1m.

Objectifs :

Ces travaux pourraient permettre une approche pharmacologique au traitement de la perte de poids au cours de la SLA.



PROJET 5

Les patients atteints de SLA et hypermétaboliques ont-ils des caractéristiques nutritionnelles, neurologiques, évolutives et de survie différentes des patients non hypermétaboliques ?

Équipe :

Philippe Fayemendy, Pierre Jésus, Marie Nicol, Benoit Marin, Pierre-Marie Preux, Jean-Claude Desport, Philippe Couratier (Unité de Nutrition, CHU de Limoges; INSERM UMR1094, Faculté de Médecine, Limoges; Service de Neurologie, Centre Expert SLA, CHU de Limoges; Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et bio statistique, CHU de Limoges; Institut d'Épidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale, CHU de Limoges).

Contexte :

L'hypermétabolisme est défini comme un niveau excessif de dépense énergétique de repos (DER) d'un patient. Classiquement, il est présent dans 50 à 60 % des cas SLA sporadiques et 100 % des SLA familiales. Il est mesuré de +10 à +20 % par rapport aux valeurs attendues, et apparaît stable durant l'évolution de la maladie.

Méthodologie :

L'étude était rétrospective, et concernait 412 patients suivis au CHU de Limoges entre 1996 et 2014 ayant bénéficié d'une mesure de la DER par calorimétrie indirecte (CI). La base de données relevait le sexe, l'âge (au début des symptômes, au diagnostic, au décès), des caractéristiques neurologiques (forme de début, forme diagnostic, antécédents neurodégénératifs, forme familiale et mutation génétique en rapport, évolution de l'état fonctionnel selon l'échelle ALSFRS et ALSFRS-R), des données de mise en place d'une gastrotomie et d'une ventilation non invasive (VNI), des données métaboliques et nutritionnelles (DER calculée, DER mesurée par CI, Quotient respiratoire (QR), statut nutritionnel des patients, paramètres anthropométriques et impédancemétriques lors du diagnostic et à la date de réalisation de la CI).

Objectifs :

L'objectif du travail était d'étudier dans une cohorte importante de patients les associations entre le niveau métabolique et les données cliniques et évolutives recueillies lors des évaluations pluridisciplinaires.

Résultats :

L'analyse concernait 332 patients. 80 patients étaient exclus (incertitude diagnostic, calorimétrie indirecte non interprétable). 56 % des patients avaient un hypermétabolisme mesuré à $+21,5 \pm 10,1\%$ de la valeur théorique. La composition corporelle variait selon les groupes, le pourcentage de masse grasse en anthropométrie et impédancemétrie étant significativement plus bas en cas d'hypermétabolisme. Les paramètres neurologiques (forme de début, forme diagnostic) n'étaient pas différents au sein des deux groupes, de même que l'évolution du statut fonctionnel (variation de l'échelle ALSFRS-ALSFRS-R).

BIOLOGIE CELLULAIRE ET GÉNÉTIQUE

PROJET 1

Nouvelles stratégies de diagnostic et thérapie dans la SLA.

Équipe :

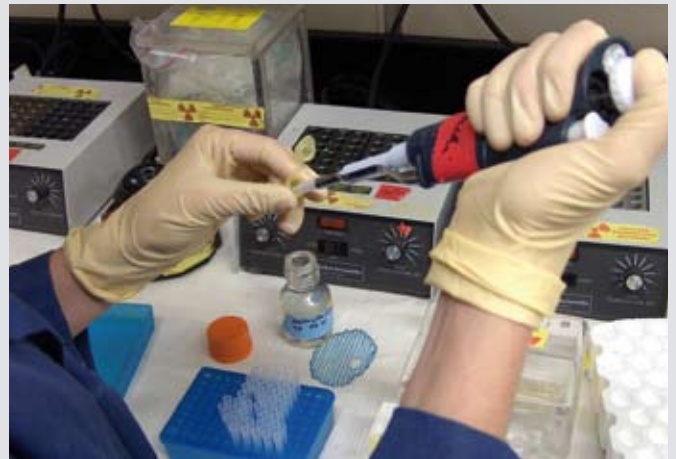
Georg Haase, Sarah Bellouze, Sébastien Schaller, Gilbert Baillat, Dorothée Buttigieg, Sharham Attarian (Institut de Neurosciences de la Timone, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et Aix-Marseille Université, UMR 7289, Marseille; Service des Maladies Neuromusculaires et de la SLA, Centre de Référence, Hôpital de La Timone, APMH, Marseille).

Contexte :

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) se heurte à l'absence de bio-marqueurs adéquats et de thérapies réellement efficaces.

Objectifs :

1. Évaluer les protéines dérivées du Golgi comme bio-marqueurs de la SLA. Ces travaux ont récemment montré que les altérations pathologiques de l'appareil de Golgi constituent des caractéristiques précoces et constantes des motoneurones en dégénérescence chez les souris mutantes pmn (progressive motor neuronopathy) et SOD1. Ils ont montré que la fragmentation du Golgi chez la souris pmn est due à un « cross talk » défectueux entre la polymérisation de la tubuline et les vésicules de transport COPI ce qui provoque une dérégulation massive de plusieurs protéines du Golgi incluant les protéines v-SNARE GS15 et GS28. Des mécanismes similaires sont en cause chez les souris mutantes SOD1. Ils vont maintenant étudier la libération cellulaire de ces protéines du Golgi, leurs niveaux dans les tissus SLA humains et leur potentiel en tant que bio marqueurs sériques dans la SLA et les neuropathies



motrices apparentées. Ils espèrent que l'identification de bio-marqueurs dérivés du Golgi permettra de rendre plus précis le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse aux médicaments dans la SLA.

2. Identifier des facteurs neurotrophiques pour les neurones moteurs atteints dans la SLA. Les facteurs neurotrophiques améliorent la survie des neurones moteurs au cours du développement et ont ainsi un grand potentiel thérapeutique pour la SLA. En utilisant des motoneurones purs isolés par une nouvelle technique de tri de cellules marquées en fluorescence (FACS), ils ont démontré des effets additifs puissants de nouveaux facteurs neurotrophiques, en relation avec l'expression des complexes de récepteurs correspondants par des sous-types distincts de neurones moteurs atteints dans la SLA. Ces données fournissent une base logique pour tester des combinaisons optimisées de facteurs neurotrophiques dans des essais précliniques de la SLA.

PROJET 2

La variabilité des gènes codant les récepteurs nucléaires des oxystérols, LXR alpha et bêta, participe à l'histoire naturelle de la SLA.

Équipe :

Kevin Mouzat, Jovana Kantar, Nicolas Molinari, Emmanuelle Huet, Anne Polge, Raul Juntas-Morales, Nicolas Pageot, Philippe Couratier, Pierre Clavelou, Philippe Corcia, Cedric Raoul, Serge Lumbroso et William Camu. (Laboratoire de Biochimie, CHU de Nîmes; INSERM U1051, Institut des neurosciences de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, Montpellier; Département de l'Information Médicale. Hôpital La Colombière, CHU Montpellier; Centre SLA, Explorations Neurologiques, CHU Gui de Chauliac, Montpellier; Centre SLA, Service de Neurologie, CHU de Limoges; Centre SLA, Service de Neurologie A, CHU de Clermont-Ferrand; Centre SLA, Service de Neurologie et Neurophysiologie Clinique, CHRU de Tours, UMR INSERM U930).

Contexte :

On estime aujourd'hui qu'environ seulement 10 % des formes de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) sont familiales, les 90 % restant étant de présentation sporadique. À l'exception de ces cas familiaux, l'étiologie de cette maladie neurodégénérative reste actuellement très mal connue. En parallèle de certains facteurs de risque environnementaux décrits, des mutations génétiques sont aujourd'hui retrouvées chez environ 70 % des patients porteurs de formes familiales et dans moins de 10 % des cas sporadiques. Au total, environ 80 % des cas de SLA ne sont donc pas expliquées, aujourd'hui, par la génétique. Par ailleurs, le pronostic des patients est très variable, allant de quelques mois à plus de 30 ans. À l'heure actuelle, il n'existe pas de facteur génétique clairement lié à cette variabilité. Cependant, le métabolisme lipidique, en particulier du cholestérol semble associé à la progression de la maladie. En

effet, certaines études ont montré que des patients atteints de SLA ont un taux de cholestérol total circulant plus élevé que des individus sains. De plus, un ratio LDL/HDL élevé semble associé à un pronostic plus favorable. Parmi les régulateurs du métabolisme lipidique, les Liver X Receptor (LXRs) occupent une place centrale. Les deux isoformes (LXR alpha, NR1H3 et LXR bêta, NR1H2) sont des récepteurs nucléaires activés par une série d'oxystérols, des dérivés naturellement oxydés du cholestérol. Par leur action hypocholestérolémiante, ils sont aujourd'hui considérés comme de véritables « détecteurs » du cholestérol endogène. Le rôle des LXRs dans la SLA a été soulevé par la découverte d'un phénotype reproduisant certains symptômes de la SLA chez les souris invalidées pour le gène codant LXR bêta.

Objectifs :

Cette étude a recherché une association génétique entre les gènes codant les LXRs chez l'homme et la maladie.

Résultats :

Dans cette étude cas-témoin, il a été montré que le polymorphisme rs7120118 du gène NR1H3 était significativement associé à la SLA. De manière intéressante, le polymorphisme rs2695121 du gène NR1H2 est associé à la survie des patients. Ces résultats apportent de nouvelles clés dans la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à la SLA. De plus, ces récepteurs nucléaires étant activables, ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives quant au développement futur de ligands dans la prise en charge des patients.

PROJET 3

De la génétique au poisson-zèbre.

Équipe :

Edor Kabashi (ICM, INSERM UMRS-1127 ; CNRS UMR-7225 ; UPMC, Hôpital de la Salpêtrière - Université de la Sorbonne - Paris).

Contexte :

Les progrès récents des techniques de séquençage ont permis l'identification d'un certain nombre de mutations génétiques chez les patients atteints de SLA familiale et sporadique.

Méthodologie :

L'objectif de cette équipe est d'établir de nouveaux modèles animaux présentant ces mêmes mutations afin de déterminer leur rôle pathogène, de mieux comprendre les mécanismes conduisant à la dégénérescence des neurones moteurs et d'identifier des cibles pharmacologiques pour le traitement des SLA. Pour atteindre ces objectifs majeurs, l'équipe utilise le poisson-zèbre comme modèle vertébré pour établir des lignées transgéniques stables et transitoires. L'utilisation du poisson-zèbre a permis la caractérisation de ces lignées transgéniques exprimant les protéines mutées associées à la pathologie ALS (TDP43, FUS, C9ORF2 et SQSTM1). Ces modèles de poisson-zèbre sont caractérisés par des déficiences axonales des motoneurones spinaux qui provoquent des altérations de la nage ainsi qu'une dégénération des motoneurones. De plus, ces modèles novateurs ont permis à cette équipe d'identifier les mécanismes moléculaires et physiologiques déclenchés au cours de la perte des motoneurones. Les criblages pharmacologiques de ces mécanismes physiopathologiques permettent d'annuler les déficits observés dans les modèles de poisson-zèbre. Ce travail utilisant des modèles animaux simples fournit un cadre idéal pour élucider les mécanismes de maladies qui peuvent être ciblées par des com-

posés pharmacologiques afin d'élucider les stratégies thérapeutiques pour traiter les patients atteints de SLA et ceux qui sont touchés par des troubles neurodégénératifs apparentés.



PROJET 4

Exosomes : une façon potentielle d'étudier la diffusion de TDP-43 et isoler des nouveaux biomarqueurs SLA.

Équipe :

Émilien Bernard, Armand Perret-Liaudet, Pierre-François Pradat, Graça Raposo, Emmanuel Broussole, Laurent Schaeffer & Pascal Leblanc (Centre SLA de Lyon, Hôpital neurologique P. Wertheimer, Bron-Lyon; Neurobiologie, CHU Lyon, BioRan, Centre Neurosciences de Lyon; Département des Maladies du Système Nerveux Hôpital de la Pitié Salpêtrière Paris). Institut Curie, UMR144-CNRS, Paris. Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule (LPMC), UMR5239-CNRS, École Normale Supérieure de Lyon.

Contexte :

La SLA est une maladie neurodégénérative appartenant au spectre dit des « protéinopathies » TDP-43. En effet, depuis 2006, la SLA est caractérisée sur le plan anatomopathologique par la présence dans le cerveau, ou la moelle des patients, d'inclusions dont le composant principal est la forme ubiquitinylée, hyperphosphorylée et clivée de la protéine TAR DNA Binding Protein 43 (TDP-43). Des preuves s'accumulent pour indiquer aujourd'hui que cette protéine présente des caractéristiques similaires à celle de la protéine prion impliquée par exemple dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En effet, Nonaka et al., (Cell Report 2013) ont montré que la TDP-43 pathologique préparée à partir de cerveaux de patients atteints de SLA pouvait, comme la protéine prion, induire en culture de cellule (neuroblastomes humains SH-SY5Y), la conversion des formes normales de TDP-43 en formes anormales agrégées pathologiques. Par ailleurs, cette même étude a également suggéré que la TDP-43 pathologique pouvait être propagée au sein de la culture cellulaire SH-SY5Y via des vésicules extracellulaires appelées exosomes. Ces exosomes sont de petites vésicules d'origine endosomale libérées par la plupart des cellules dans le milieu extracellulaire et retrouvées dans de nombreux fluides biologiques comme le sang ou le liquide céphalorachidien (LCR).



Méthodologie :

Ce projet propose de développer un test biologique permettant de détecter la présence de la TDP-43 pathologique associée aux exosomes libérés dans le plasma et le LCR de patients atteints de SLA. La présence de la TDP-43 pathologique sera détectée par Western blotting et par immuno marquage en microscopie électronique à l'aide d'un anticorps spécifique dirigé contre la forme phosphorylée de la protéine pTDP-43 (S409/S410). Ses propriétés de type prion, c'est à dire sa capacité à convertir les formes TDP-43 endogènes normales en formes anormales pathologiques agrégées seront mises en évidence par inoculation des cellules permissives SH-SY5Y avec les exosomes purifiés issus de patients.

Objectifs :

L'équipe espère ainsi utiliser la TDP-43 pathologique comme biomarqueur spécifique de la maladie afin d'améliorer la fiabilité et la précocité du diagnostic, développer des moyens de monitorer la progression de la maladie et éventuellement la réponse à des traitements futurs. Cette étude devrait par ailleurs permettre d'apporter de nouveaux éclairages quant aux mécanismes de progression de la maladie et aider à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

PROJET 5**Rôle de l'haploinsuffisance en C9ORF72 à partir d'un nouveau modèle murin.****Équipe :**

Maria Belen Lopez, Stéphanie Godard-Bauché, Delphine Roussel, Sebastien Dussaud, Pierre Guillaibert, Magali Dumont, Delphine Bouteiller, Philippe Ravassard, Isabelle Le Ber, Sophie Nicole, Alexis Brice, Morwena Latouche (ICM, INSERM UMRS-1127; CNRS UMR-7225; UPMC, Hôpital de la Salpêtrière - Université de la Sorbonne - Paris).

**Méthodologie :**

Afin d'analyser le rôle de l'haploinsuffisance en C9ORF72 dans la SLA et la DLFT, l'équipe a généré un modèle murin knock-down pour C9ORF72. L'étude de ce modèle montre que ces souris développent assez précocement un comportement de type dépressif ainsi qu'un défaut d'interaction sociale, mais ne présentent pas d'atteinte de la mémoire spatiale ou de déficit d'apprentissage. Plus tardivement, une baisse de force musculaire est aussi observée chez ces animaux, accompagnée par l'apparition d'anomalies au niveau des jonctions neuromusculaires, mais pas de défaut locomoteur détectable. Ainsi, la déficience en C9ORF72 induit chez la souris un phénotype évocateur de la maladie humaine.

Résultats :

Bien qu'une importante caractérisation histologique et moléculaire soit encore à faire, ces souris peuvent représenter un outil majeur pour l'élucidation des mécanismes physiopathologiques de la DLFT-SLA et le développement de futurs traitements.

Contexte :

La répétition intronique GGGGCC dans le gène C9ORF72 constitue la cause génétique la plus fréquente de sclérose latérale amyotrophique (SLA) et de dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT). Les conséquences de cette répétition non-codante sont encore débattues, mais une baisse d'expression de l'ARNm de C9ORF72 ainsi qu'une diminution de la quantité de protéine C9ORF72 ont été observées chez les patients lors de plusieurs études. Cela suggère un mécanisme perte de fonction, bien qu'un gain de fonction au niveau ARN et peptidique soit aussi observé qui pourrait lui aussi intervenir dans le processus pathologique.

BIOMARQUEURS, ÉLECTROPHYSIOLOGIE

PROJET 1

Les altérations du métabolisme des lipides dans la SLA : de la recherche fondamentale vers la recherche clinique.

Équipe :

Jose-Luis Gonzalez De Aguilar (Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence - Université de Strasbourg, INSERM, UMR_S 1118 - Strasbourg).

Objectifs :

L'objectif de ces travaux est de comprendre le lien entre ces paramètres métaboliques et le statut de la maladie ainsi que sa progression. Pour ce faire, ils analysent la composition en acides gras des lipides sanguins comme marqueur de la consommation alimentaire ainsi que du métabolisme endogène. En particulier, les données récentes ont montré que le ratio palmitoléate / palmitate corrèle négativement avec le déclin du score ALSFRSR sur une période de 6 mois. De plus, les analyses de régression multiple ont montré que le ratio palmitoléate / palmitate est un facteur pronostique indépendant. En effet, la survie mesurée à partir du prélèvement sanguin était augmentée d'environ 10 mois chez les patients ayant un ratio palmitoléate / palmitate élevé, en comparaison avec les patients ayant un ratio plus bas. Ainsi, les études futures nous permettront d'établir de biomarqueurs robustes mettant en relation le métabolisme lipidique et la SLA.



PROJET 2

La métabolomique dans l'étude de biomarqueurs diagnostics et pronostics dans la SLA.

Équipe :

Hélène Blasco, Piere-François Pradat, Lydie Nadal-Desbarats, Patrick Emond, Christian Andres, Philippe Corcia (Équipe "Neurogénétique et neurométabolomique", Unité INSERM U930, CHU Tours).

Contexte :

Une des difficultés de la prise en charge de patients SLA repose entre autres sur l'hétérogénéité de cette pathologie et l'absence de biomarqueurs diagnostics ou pronostics fiables. L'approche métabolomique fait partie des techniques « omiques », émergentes, sans a priori et à haut débit, et a été appliquée à certaines pathologies dont la SLA. La détermination d'un profil métabolique pourrait permettre d'identifier des biomarqueurs mais aussi d'améliorer la connaissance des voies physiopathologiques. À terme, la détermination d'un profil métabolique pourrait aider à caractériser le phénotype de la pathologie en vue d'une stratification des patients dans les essais cliniques.

Méthodologie :

L'équipe a réalisé la première étude métabolomique sur le Liquide Céphalorachidien (LCR) de patients SLA en montrant la faisabilité de discriminer les patients des témoins par le métabolome déterminé en Spectroscopie par Résonance Magnétique (RMN). L'équipe a profité de ces profils métaboliques pour appliquer une méthode innovante d'analyse des données basée sur le principe de dominance et a montré que des outils mathématiques complémentaires pouvaient apporter de la robustesse aux résultats de métabolomique. Il a également été réalisé un travail qualifié de méthodologique en montrant la faisabilité d'utiliser la spectrométrie de masse pour caractériser le métabolome du LCR afin de discriminer les patients SLA des contrôles. L'équipe s'est ensuite concentrée sur le développement d'une stratégie robuste de validation de biomarqueurs, en se basant sur la validation de modèles statistiques de prédiction sur une population indépendante. Après analyse du LCR par RMN de patients avec atteinte

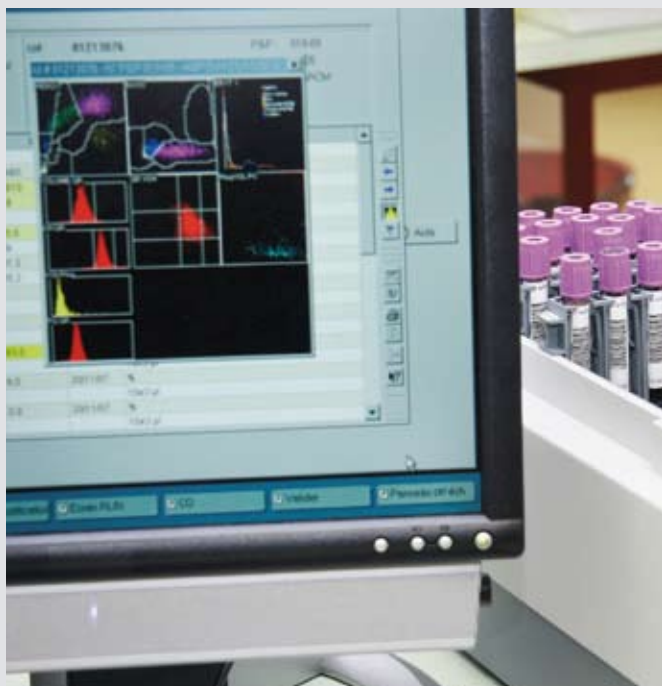
du motoneurone, il a été obtenu des performances correctes de prédiction du diagnostic avec une sensibilité de 78,9% et une spécificité de 78,9% sur la cohorte externe. Cette approche a été poursuivie en évaluant la possibilité de caractériser un phénotype et un profil évolutif de la maladie à partir de la combinaison de données cliniques et métabolomiques. Des résultats encourageants ont été obtenus avec une prédiction correcte de la survie pour 76% des patients d'une cohorte externe.

Résultats :

Ces travaux se sont révélés prometteurs en terme de capacité à discriminer les patients SLA des contrôles mais également en terme de nature des biomarqueurs pertinents identifiés et des voies métaboliques impliquées telles que le métabolisme énergétique ou le métabolisme des acides aminés ramifiés par exemple. Quelques autres équipes ont également rapporté des résultats prometteurs d'analyse métabolomique du sang ou du LCR pour aider au diagnostic ou pour caractériser, par exemple, un statut génétique pour la SOD. Tous ces résultats sont prometteurs mais posent le problème d'un manque de cohérence dans les biomarqueurs identifiés. De même, aucun des résultats publiés jusqu'alors en métabolomique dans la SLA n'est utilisé en pratique de routine. Ces limites pointent la difficulté d'analyse de données globales telles que les « omiques », et surtout le manque de validation des biomarqueurs identifiés. Il est possible que la métabolomique ne soit pas encore suffisamment robuste pour une utilisation en pratique de routine mais qu'elle soit adéquate pour une vision générale mécanistique du métabolisme et de ses altérations et donc pour l'exploration de la physiopathologie.

PROJET 3

Les neurosciences théoriques : un outil puissant pour comprendre et mieux cibler la neuro-dégénérescence dans la SLA.



Équipe :

Gwendal Le Masson (INSERM U862, Neurocentre Magendie, CHU Bordeaux, Bordeaux).

Contexte :

Il est maintenant bien reconnu que la physiopathologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique implique de très nombreux mécanismes et voies de signalisation, dont il est difficile de reconnaître le caractère causal ou secondaire conduisant à la dégénérescence des motoneurones. Le spectre clinique de la maladie s'élargit lui-même, et le caractère sélectif des processus dégénératifs comme limité aux motoneurones est aussi remis en question. Pour appuyer cette complexité, une énorme quantité de données expérimentales et clinique a clairement démontré au cours des dernières années, l'implication de nombreux acteurs intrinsèques ou extrinsèques aux motoneurones dans l'initiation ou l'entretien des processus pathologiques menant à la disparition de certains types cellulaires.

Méthodologie :

Les Neurosciences théoriques proposent des techniques capables d'agréger ces données dans des modèles informatiques dont l'intérêt est triple : analyser la cohérence de plusieurs hypothèses concurrentes ou conjointes, permettant ainsi une forme de validation théorique de la plausibilité de ces hypothèses, étudier les conséquences de certaines hypothèses en dehors du contexte dans lesquelles elles ont été proposées et donc en élargir le champs, explorer, de façon systématique ou dirigée l'immense espace des combinaisons des états possibles pour en extraire des cibles potentielles d'intérêt. Ce « screening » pharmacologique virtuel est rendu possible par l'émergence de techniques puissantes d'optimisation et de modèle de neurone intégrant de plus en plus de voies métaboliques ou ioniques, de spécificités morphologiques que ce soit au niveau d'une cellule ou d'un réseau. L'équipe illustrera, à l'aide d'exemples précis, chacun des points précédents dans le cas spécifique des déficits mitochondriaux observés dans la SLA. Ces méthodes sont à mettre en oeuvre en relation étroite avec l'expérimentation dans une démarche de constant apport mutuel. Même si les modèles dont on dispose aujourd'hui sont loin d'intégrer l'ensemble des données disponibles, ils ont leur place dans l'arsenal visant à mieux comprendre et cibler les mécanismes de la dégénérescence cellulaire dans cette maladie.

PROJET 4

Approche électrophysiologique des altérations sensori-motrices dans la SLA.

Équipe :

Véronique Marchand-Pauvert, Sina Sangari, Mohammed-Mouni El Mendili, Caroline Iglesias, Habib Benali, Pierre-François Pradat (Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Inserm U1146 / UPMC / CNRS UMRS 7371; Pôle des Maladies du Système Nerveux Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris).

Contexte :

Une atteinte sensitive précoce peut remettre en cause le diagnostic de SLA alors qu'il existe une altération des voies sensibles aux stades pré-symptomatiques chez le modèle murin. Par ailleurs, l'imagerie de diffusion au niveau médullaire a révélé des métriques anormales au niveau des cordons postérieurs suggérant une altération des voies sensorielles chez des patients à un stade précoce de la maladie. Malgré une littérature abondante mais hétérogène révélant des potentiels évoqués somesthésiques (PES) anormaux chez 1/3 des patients, la SLA est toujours considérée comme une maladie purement motrice.

Objectifs :

Le premier objectif a donc été de confirmer l'existence d'une atteinte sensitive infraclinique chez des patients à un stade peu avancé de la maladie, en couplant l'imagerie de diffusion de la moelle épinière et l'électrophysiologie. Des PES anormaux ont été observés chez 1/3 des patients et leur normalisation a permis d'augmenter ce taux à 2/3. De même, 2/3 des patients ont présenté une diffusion anormale au niveau des cordons postérieurs de la moelle épinière. Par ailleurs, une corrélation significative a été observée entre la taille des PES et les mesures de diffusion. Couplées, ces mesures suggèrent une atteinte sensitive infraclinique chez plus de 80% des patients inclus dans l'étude. Ceux-ci présentaient une atteinte motrice distale. Comme il existe des projections directes des retours sensitifs provenant des extrémités sur les motoneurones des muscles proximaux, le second objectif a été d'explorer la réponse de ces motoneurones aux influx sensitifs

provenant de muscles cliniquement atteints, de la comparer à leur réponse aux influx corticospinaux et enfin, d'étudier la convergence des influx sensitifs et corticospinaux au niveau de ces mêmes motoneurones.



Résultats :

L'étude des courbes de recrutement des potentiels évoqués moteurs (PEM) a révélé une augmentation de l'intensité seuil de la stimulation magnétique trans-crânienne du cortex moteur (TMS) et une diminution de la taille maximale des PEM suggérant une diminution de l'excitabilité corticospinale et une perte probable des motoneurones alors que l'examen clinique et l'EMG étaient normaux au niveau du triceps brachial. Malgré la perte d'influx sensitifs suggérée par l'altération des PES périphériques, les potentiels évoqués par la stimulation combinée des troncs nerveux périphériques et du cortex moteur étaient significativement plus grands chez les patients que chez les sujets sains. Ces résultats indiquent que la réponse des motoneurones de muscles proximaux aux influx sensitifs provenant de muscles distaux est augmentée chez des patients SLA. Néanmoins, les données sur les PEM ne permettent pas de conclure à une hyper-excitabilité intrinsèque des motoneurones. Alternativement, ces résultats suggèrent une modulation de l'excitabilité d'interneurones inhibiteurs contrôlant les influx sensitifs au niveau des motoneurones.

PROJET 5

Motor unit number index (munix) : une nouvelle technique électrophysiologique pour suivre la progression de la maladie dans la SLA.

Équipe :

Shahram Attarian (CHU La Timone, APHM, Marseille).

Contexte :

Depuis longtemps, la quantification du nombre d'unités motrices a été un outil pour la surveillance de la progression de la maladie et pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Ces quatre dernières décennies, un certain nombre de techniques ont été développées pour estimer le nombre d'unités motrices in vivo. Ces méthodes complexes nécessitent du temps et une maîtrise technique importante. L'indice de nombre d'unité motrice (MUNIX) est une méthode d'évaluation du nombre et de la taille (MUSIX) des unités motrices en utilisant le potentiel musculaire d'action global (PGAM) et enregistrements électromyographiques de surface d'interférence. Le MUNIX est une technique non invasive qui peut être appliquée à n'importe quel muscle dans lequel un PGAM peut être obtenu par une stimulation nerveuse supramaximale. Il peut être mesuré dans plusieurs muscles en relativement peu de temps.

Résultats :

Chez les sujets sains le MUNIX a montré une bonne reproductibilité intra- et inter- opérateur. Chez les patients atteints de SLA suivis sur une période d'un an, une baisse significative du MUNIX et une augmentation du MUSIX a été notée sans modification notable de l'amplitude du PGAM. Ces résultats indiqueraient une perte des unités motrices fonctionnelles compensée par la réinnervation. Lorsque l'amplitude du PGAM diminue de manière significative (> 30 %) sur 1 an, le MUNIX et le MUSIX diminuent en parallèle. Cet outil semble pertinent pour la mesure de la progression du dysfonctionnement motoneuronal.

IMAGERIE, PISTES THÉRAPEUTIQUES, ÉTUDES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

PROJET 1

Cellules souches pluripotentes humaines dans les pathologies du motoneurone.

Équipe :

Vincent Mouilleau et Yves Maury, Léa Lesueur, Julien Côme, Marc Peschanski, Cécile Martinat, Stéphane Nedelec (ISTEM, INSERM UMR 861, Genopole Campus 1, 5 rue Henri Desbruères, Évry; ISTEM, CECS, Genopole Campus 1, 5 rue Henri Desbruères, Évry).

Contexte :

Les maladies des motoneurones comme les amyotrophies spinales ou la maladie de Charcot sont actuellement incurables et souvent fatales. Bien qu'étant toutes caractérisées par une atteinte des motoneurones, ces différentes maladies présentent des symptômes hétérogènes provoqués par l'atteinte sélective de certains groupes de motoneurones alors que d'autres sont préservés. Les causes de cette sensibilité différentielle sont actuellement inconnues. Il est donc essentiel de comprendre comment, chez l'homme, les identités des différentes catégories de motoneurones sont spécifiées au cours du développement puis maintenues, et comment des mutations génétiques ou des facteurs environnementaux perturbent spécifiquement certaines identités et en préservent d'autres.

Méthodologie :

La différenciation ciblée des cellules souches pluripotentes humaines (cellules souches embryonnaires

et cellules souches induites à la pluripotence (iPS)) représente une opportunité unique d'aborder ces questions. Cependant, la conversion de ces cellules en motoneurones, encore plus en sous-types de motoneurones, restait jusqu'à récemment relativement inefficace, empêchant la mise en place de telles études.

Résultats :

Cette équipe a récemment développé la première approche haut débit permettant de tester de manière systématique comment des combinaisons de facteurs développementaux contrôlent la différenciation des cellules souches pluripotentes humaines. Ceci leur a permis de développer les procédures les plus efficaces à l'heure actuelle pour spécifier plusieurs catégories de neurones humains fonctionnels et, plus particulièrement, plusieurs types de motoneurones spinaux ou crâniens. Ces approches nous permettent maintenant de disséquer les mécanismes moléculaires gouvernant la diversification des motoneurones au cours du développement et de déterminer les conditions optimales de différenciation des cellules pluripotentes humaines en sous types de motoneurones afin d'aborder les bases de leur sensibilité différentielle dans l'amyotrophie spinale proximale.

PROJET 2

Les oligonucléotides anti-sens dans le traitement de la SLA.



Équipe :

Pr William Camu (Clinique du motoneurone, Explorations Neurologiques, Hôpital Gui de Chauliac – CHU de Montpellier, Montpellier).

Contexte :

La cause de la SLA n'est pas connue et son traitement reste décevant. Ces dernières années, de nombreux candidats moléculaires, soit pouvant mener à la neurodégénérescence directement ou indirectement, soit jouant un rôle neuroprotecteur ont été décrits. Parmi les principaux et les premiers d'entre eux, il faut citer les gènes soit causaux (C9ORF 72, SOD1, FUS, TARDBP etc.) soit jouant un rôle de susceptibilité à la maladie, comme SMN par exemple. Les recherches ont indiqué, dans les cas familiaux, que les mutations, qui pour la plupart se transmettent selon un mode autosomique dominant, étaient responsables d'un gain de fonction. Ce gain de fonction est sous tendu par l'acquisition de métabolites toxiques qui jouent un rôle souvent déterminant dans la mort neuronale. Les oligonucléotides antisens (ONAS) sont des fragments d'ADN qui bloquent la transcription et ainsi permettent d'empêcher une mutation donnée d'avoir son effet toxique. L'ONAS peut aussi être purement bloqueur

d'une protéine normale, telle que SOD1, dont le rôle supra physiologiquement toxique a été suspecté dans plusieurs travaux. Dans les modèles animaux de la SLA, l'utilisation des ONAS donne des résultats très prometteurs, permettant même parfois de « gommer » les stigmates d'action toxique dans la cellule in vitro. L'effet sur l'animal est au rendez-vous, bien que non toujours très marqué, mais ceci souligne la limite de ces modèles.

Méthodologie :

Un premier travail chez l'homme a été publié en 2013 (Miller et al) qui a jeté les bases d'une phase I qui, après de longues négociations, va pouvoir donner le jour à une phase II. Les auteurs ont traité des patients porteurs d'une mutation SOD1 avec un ONAS anti SOD1. Ces molécules ne passant pas la barrière, les patients doivent être équipés d'une pompe permettant la délivrance intrathécale de l'ONAS. L'étude a montré non seulement la faisabilité de l'approche mais aussi son inocuité. Elle ne permettait en rien de montrer un effet, rôle de la phase II à venir. Bien que focalisée sur les cas familiaux, il se peut que l'approche bénéficie aussi aux formes sporadiques si l'hypothèse de la toxicité de la SOD1 normale, une fois la dégénérescence des motoneurons débutée, se confirme. Au delà, ce sont d'autres études qui sont envisagées, en particulier avec C9ORF72, dont les modèles in vitro ont montré l'importance de l'effet des ONAS pour agir sur les stigmates de mort cellulaire.

Objectifs :

Si les obstacles réglementaires ne sont pas trop longs à passer, un paradoxe actuel très problématique, on peut dire que la SLA est passée dans l'ère thérapeutique de façon résolue pour les 10 ans à venir.

PROJET 3

Impact d'une supplémentation alimentaire précoce par voie orale sur l'état fonctionnel de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique étude NUTRALS.

Équipe :

Philippe Couratier, Pierre Jesus, Philippe Fayemendy, Benoît Marin, Géraldine Lautrette, Dorothée Fruit, Marie Nicol, Jean-Claude Desport, au nom de la Filière des centres SLA (CHU Limoges, Service de Neurologie, F-87000 Limoges; INSERM, U1094, Neuroépidémiologie Tropicale, F-87000 Limoges; CHU Limoges, Service d'hépatogastro-entérologie, F-87000 Limoges) 4 CHU Limoges, CIC-ARCH, F-87000 Limoges, France.

Contexte :

Les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) peuvent développer une altération de l'état nutritionnel et/ou un hypermétabolisme entraînant une augmentation de la perte de poids. Des études précédentes ont démontré i) qu'une dénutrition est un facteur de mauvais pronostic de la survie qu'une perte de poids de 5% au diagnostic multiplie par 2 le risque de décès que des niveaux élevés de cholestérolémie totale et de triglycéridémie sont des facteurs de bon pronostic. Le but de notre étude multicentrique, randomisée, est d'évaluer si la prescription précoce, dans les 4 mois suivant l'annonce du diagnostic, de compléments nutritionnels oraux (CNO) peut modifier la pente évolutive de la dégradation fonctionnelle motrice à 6 mois.

Méthodologie :

16 Centres SLA français se sont engagés à inclure 310 patients atteints de SLA sur une période de 18 mois. Les patients doivent être diagnostiqués depuis moins de 4 mois. La durée entre les premiers symptômes et le diagnostic doit être inférieure à 18 mois et le patient doit avoir perdu au moins 1 point dans au moins 3 items de l'échelle ALSFRS-R ou au moins 2 points dans au moins 2 items de l'échelle ALSFRS-R. Les patients ne prenant pas le traitement par Riluzole et les patients prenant des CNO entre le diagnostic et l'inclusion ne peuvent être inclus dans l'étude. La durée de participation pour

chaque patient est de 6 mois, avec 3 visites (T0; T+3 mois et T+6 mois) pour évaluer le statut fonctionnel, le statut nutritionnel, le statut lipidique sanguin, le statut respiratoire, le statut neurologique, la qualité de vie, le niveau d'anxiété et de dépression, la survie des patients, la tolérance et la compliance des prises de CNO.

Objectifs :

Évaluer les bénéfices d'une supplémentation alimentaire orale précoce sur l'état fonctionnel neurologique, mesuré par l'échelle ALSFRS-R entre l'inclusion (T0) et T+6 mois chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Résultats :

Toutes les mises en place des 16 centres Investigateurs ont été réalisées entre juillet 2014 et janvier 2015. Nous sommes loin des objectifs d'inclusions fixés puisque nous aurions dû inclure 138 patients et seulement 36 patients sont inclus au 31 mai 2015. Le premier rapport annuel de sécurité montre que l'étude NUTRALS n'entraîne pas de modification du rapport bénéfice / risque.



PROJET 4

Premiers résultats du projet BMAALS – investigation du lien, en France, entre la Cyanotoxine L-BMAA et l'incidence de la sclérose latérale amyotrophique.

Équipe :

Benoît Marin, Farid Boumediene, Vincent Bonnetterre, Emmeline Lagrange, Gérard Besson, William Camu, Nicolas Pageot, Raul Juntas-Morales, Pierre Marie Preux, Philippe Couratier et Groupe BMAALS – (INSERM, U1094, Neuroépidémiologie Tropicale, F-87000 Limoges; Univ. Limoges, UMR-S 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Institut d'Épidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges; CHU Limoges, Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, F-87000 Limoges; UMR 5525, Environnement et Prédiction de la Santé des Populations – Laboratoire TIMC, F-38100 Grenoble; CHU Grenoble, Service de Neurologie, F-38100 Grenoble; CHU Montpellier, Service de Neurologie, Centre exter SLA, F-34000 Montpellier; CHU Limoges, Service de Neurologie, F-87000 Limoges – Groupe BMAALS: UMR Inserm 1094 NET, ENSCP, UMR CNRS 6042 GEOLAB, ESPCI, EPSP-TIMC (UJF Grenoble/CNRS), Centre SLA Montpellier).

Contexte :

L'étude BMAALS a pour objectif principal d'améliorer les connaissances scientifiques concernant le lien possible entre la survenue de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la cyanotoxine L-BMAA. Les résultats rapportés concernent les étapes neuro-épidémiologique et géo-épidémiologique de l'étude qui consistent à identifier tous les cas incidents de SLA dans les zones géographiques considérées et à réaliser la recherche de cas groupés dans l'espace.

Méthodologie :

De multiples sources d'identification des cas ont été utilisées afin d'assurer une identification de tous les cas de SLA incidents sur la période 2003-2011 et diagnostiqués selon les critères de Airlie House. L'étude couvre les régions suivantes: région Limousin (départements de Corrèze, Creuse et Haute-Vienne), région Rhône-Alpes (Isère, Savoie, Haute Savoie, Drôme, Ardèche); région Languedoc Roussillon (Pyrénées Orientales, Hérault). Les sources de noti-

fication des cas étaient : les Centres SLA français, les hôpitaux et cliniques des zones considérées, les caisses d'assurance maladie. L'incidence brute et standardisée sur la population française et européenne pour 100 000 personnes-années (PA) a été déterminée. Des méthodes précédemment utilisées pour détecter la présence de cas groupés dans l'espace (clusters), ont été utilisées: Ratios d'incidence standardisés (SIR), I de Moran et statistique de Kull-dorf.

Objectifs :

Identifier la présence d'éventuels cas groupés de SLA au sein de neuf départements français (53 600 km²) représentant 4,6 million d'habitants suivis pendant 10 ans. Sont rapportés ici la plus large investigation épidémiologique de l'incidence de SLA à l'échelle Française en utilisant une méthodologie appropriée. Les calculs d'incidence sont basés sur une zone couvrant plus de 4,6 millions d'habitants. Les 14 clusters identifiés seront investigués concernant leur lien éventuel avec la L-BMAA au cours des phases suivantes du projet BMAALS.

Résultats :

Entre janvier 2003 et décembre 2011, 1199 patients ont été diagnostiqués atteints de SLA probable, sur la base d'éléments paracliniques et certains dans la zone d'étude. L'incidence brute de la SLA était de 2.55/100 000 PA [IC 95% 2.40 – 2.69]. Vingt-trois communes françaises présentaient un SIR significativement différent de 1 et 14 zones de cas groupés ont été identifiés.



PROTOCOLE PULSE, UN AN APRÈS

Vous avez été nombreux, en 2014, à soutenir par vos dons le Protocole Pulse lors de son lancement. L'ARSLA et les chercheurs vous en remercient. Nous n'avons pas encore réuni la totalité des fonds (1,5 million d'euros) mais grâce à vous nous sommes confiants. Vos courriers ont été nombreux, vos questions également.... David Devos, responsable du Protocole Pulse, vous répond.

Quelle est la valeur ajoutée de Pulse dans la recherche sur la SLA ?

Un seul constat : il y a eu plusieurs décennies d'échecs thérapeutiques qui recommandent de changer la stratégie de recherche dans la SLA. Ce constat a été formulé par le Pr Meninger à la fin de sa carrière. Il a donc initié cet élan pour établir ce projet de recherche. Pulse est le premier grand projet national académique qui associe tous les centres de

soins et de recherche pour la SLA en France. Jamais un tel projet n'a été réalisé en France, ou dans le monde. L'ARSLA a très largement promu et financé ce projet pour une large partie, et participe donc directement à la direction scientifique. L'implication majeure d'une association dans un large projet de recherche est aussi une première ! En effet, l'un des rôles majeurs de l'association est de promouvoir une recherche de qualité, d'envergure, qui soit susceptible

d'avoir un impact réel et important pour les patients. C'est donc un formidable espoir pour les patients de voir un tel réseau de chercheurs impliqués tous ensemble pour mieux caractériser la maladie sur 1000 patients afin de mieux orienter les tout prochains essais thérapeutiques.

Est-ce la première fois qu'une telle base est constituée ?

Il n'existe aucune base de données dans le monde ayant autant de paramètres d'étude, comprenant notamment des paramètres très complets au plan clinique, biologique, génétique, radiologique, histologique, électrophysiologique. La plupart des bases n'ont que de l'ADN et quelques données cliniques. Il n'y a donc actuellement que des recherches génétiques sur des grandes cohortes de plusieurs centaines ou milliers de patients. Or la SLA est très complexe et polymorphe, et l'ADN seul ne permet pas d'appréhender les différents pronostics et types de sous-maladies au sein de la SLA (appelé endophénotypes). Il n'y a donc pas de possibilité de mieux sélectionner les patients pour les essais thérapeutiques à l'heure actuelle. Il y a aussi peu de matériel pour susciter de nouvelles idées de projets thérapeutiques, ou pour vérifier les concepts établis en recherche fondamentale préclinique.



Comment Pulse sert la recherche de demain ?

Pulse aura plusieurs bénéfices à court terme, c'est-à-dire dans les 5 ans. Il va renforcer les liens entre tous les chercheurs français, leur permettre d'avoir à leur disposition une immense base de données : seule possibilité pour augmenter la pertinence et la vitesse la recherche. Concrètement, PULSE va établir des critères de sélections pour les futurs essais thérapeutiques sur des critères précis de

UN AN APRÈS LE LANCEMENT OFFICIEL DU PROTOCOLE

L'adhésion des CHU dépasse nos attentes : les 18 Centres SLA (Angers, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nice, Paris, St Brieuc, St Étienne, Strasbourg, Toulouse, Tours) ont confirmé leur participation au protocole.

Les aspects administratifs, indispensables pour des questions éthiques, juridiques et financières sont assez longs d'où une ouverture des Centres répartie dans le temps. Par ouverture, nous entendons la possibilité de proposer le protocole aux patients.

pronostic et de mécanismes délétères de progression de la maladie. PULSE va également offrir la possibilité pour les scientifiques de rapidement vérifier leurs hypothèses chez les patients (sans risques pour ces derniers puisqu'il s'agit de prélèvements) afin d'orienter de nouveaux concepts thérapeutiques. Nous savons que les modèles utilisés actuellement en préclinique prédisent très mal le bénéfice chez les patients. Il faut donc impérativement vérifier d'abord sur la base de données la validité des hypothèses avant de lancer les essais thérapeutiques pour réduire le délai de recherche et augmenter les chances de succès. De plus, le réseau mis en place grâce à PULSE renforcera les liens entre les chercheurs scientifiques et cliniques des différents centres.

Pulse est-il connecté à la recherche internationale sur la SLA ?

C'est dans « l'ADN de Pulse », c'est-à-dire dans sa « raison d'être », d'avoir rapidement une dimension internationale et notamment européenne. Celle-ci est inscrite dans la convention signée entre l'ARSLA et le CHU de Lille, rendant obligatoire la collaboration avec le projet SOPHIA et NEUROMOTEUR. Les données de PULSE serviront donc aussi à ces études européennes.

Les Allemands, sous l'impulsion du Pr Albert Ludolph, autre grande figure de la recherche mondiale sur la SLA, nous ont contacté pour établir un projet collaboratif européen dans le cadre d'un appel d'offres Joint Programm for Neurodegenerative Diseases

(JPND). De même, le Pr Ashley Bush, très grand neuro scientifique australien, vient également de nous contacter. Tous ces contacts ont été motivés par leur prise de connaissance de ce formidable projet qui suscite l'intérêt de tous les chercheurs dans le monde !

Il est essentiel à nos yeux pour les patients français d'être pris en charge par une équipe de chercheurs français motivés, avec un projet ambitieux et porteur d'espoir tel que PULSE. Cela ouvrira la porte sur des collaborations internationales menées par les Français : dans un cas contraire les futurs traitements ne seront pas testés en France mais ailleurs, avec tous les retards que cela pourraient engendrer pour les malades.

PULSE est-il en compétition avec d'autres études européennes (STRENGHT ou MINE) ?

Il n'y a pas de compétition car les études en question ne couvrent qu'une partie réduite des données collectées par PULSE : cela explique d'ailleurs que Leonard Van den Berg soit autant intéressé par l'étude PULSE. L'étude «STRENGHT» n'a qu'un seul but : trouver un matériel susceptible d'être sensible à l'évolution du déficit moteur. MINE concerne uniquement la recherche génétique. PULSE contribuera et participera à MINE pour l'alimenter en données génétiques. De plus, l'ARSLA participe financièrement à MINE en dehors du Protocole PULSE.



Le financement de l'ARSLA est-il suffisant ?

L'ARSLA consacre 1,5 million d'euros à PULSE mais ce budget ne couvre pas tous les aspects de cette recherche. Nous devons encore trouver des co-financements. Toutefois, même en l'absence de ceux-ci, l'essentiel de cette recherche pourra tout de même être réalisée grâce à l'investissement des tous les chercheurs français, des CHU et des Centres SLA et de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière...

À LA DATE DE FIN OCTOBRE, NOUS AVIONS :

8 centres ouverts : Lille, Dijon, Marseille, Limoges, St Étienne, Nice, Caen, Bordeaux.

Ouvertures programmées :

Lyon (30 octobre), Clermont-Ferrand (2 novembre), Strasbourg (4 novembre), Tours (6 novembre), Toulouse (10 novembre), Angers (19 novembre).

5 dates d'ouverture non définie : Brest, Montpellier, Nancy, Paris, St Brieuc.

14 patients déjà inclus au CHU de Lille.

Nous sommes ravis de ces résultats qui montrent l'unanimité des équipes françaises sur l'intérêt de ce protocole et nous pouvons espérer avoir inclus les 1 000 patients d'ici 3 ans.

LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES TERMINÉS

Au cours des 30 dernières années, la recherche sur la SLA a connu plus d'évolution que pendant les 120 années précédentes. Depuis l'arrivée du Riluzole, on compte plus de 170 protocoles d'essais en cours ou terminés ; certains prometteurs, d'autres moins. Comme ceux présentés ici.

Résultats de l'Étude Benefit-ALS, le froid et le chaud

Cet essai du Tirasemtiv, mené par la société Cytokinetics, a duré 3 mois par patient. Plusieurs centaines de malades ont été inclus dans le monde. Les résultats sont en double teinte :

- le critère principal de l'étude - ralentissement du handicap du patient - n'est pas rempli. Cette négativité n'est pas surprenante car en 3 mois seulement il est réellement difficile de montrer un effet sur cette échelle. Il faut également souligner que le médicament a été assez mal toléré par les patients.
- deux critères secondaires sont en revanche positifs : le déclin de la fonction respiratoire essentiellement et, à un moindre degré, celui de la fonction musculaire.

Ces derniers résultats sont encourageants, laissant penser que le tirasemtiv pourrait influencer sur le paramètre respiratoire de la SLA, paramètre important dans l'aggravation de la maladie. C'est pourquoi la société Cytokinetics a annoncé récemment qu'elle avait mis au point un nouveau protocole centré sur la respiration. Une nouvelle étude devrait donc prochainement être menée avec ce médicament dans la SLA. Aucune date de début n'a à ce jour été donnée, la participation de notre pays étant probable mais nous n'avons pas encore de certitude sur ce point. Nous aurons certainement plus d'information lors du Symposium international de décembre prochain.



Information sur l'étude phase II de l'Ozanezumab dans la SLA

Tous les essais dans la SLA depuis le Riluzole sont négatifs et hélas celui-ci ne déroge pas à la règle à la grande déception de tous : soignants et patients étaient nombreux à en attendre les résultats.

L'étude de phase II, randomisée contre placebo (1:1), conduite par les Laboratoires GlaxoSmithKline, a porté sur 303 sujets (152 placébos) en utilisant l'Ozanezumab à la dose de 15 mg/kg par voie intra-veineuse délivré tous les 15 jours pendant 46 semaines.

L'Ozanezumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine Nogo-A dont la surexpression avait été démontrée dans la SLA. L'utilisation dans une étude sur le modèle SLA de souris SOD s'est avérée positive (Bros-Facer V, Human Molecular

Genetics 2014) et sa tolérance humaine a été démontrée (Meininger V, PlosOne, 2014). Les résultats de l'étude ont été jugés sur l'analyse comparative de l'évolution de l'échelle fonctionnelle ALSFRS-R et sur la survie.

Des analyses secondaires portaient sur la mesure des fonctions respiratoires et de la force musculaire. Les analyses des scores dans les 2 populations – traitée et non traitée – n'ont pas montré de différences statistiquement significatives pour l'ensemble des mesures réalisées. Les analyses pharmacocinétiques ont objectivé la prise du traitement comme prévue. La tolérance a été la même dans les 2 groupes, avec un nombre de déclarations d'effets indésirables un peu plus élevé dans la population traitée.

En conclusion, l'Ozanezumab utilisé dans les conditions de l'étude ne peut être considéré comme un traitement dans la SLA. Bien que très bien toléré, le produit n'a pas permis de montrer une différence avec le placebo, ayant même une légère tendance à aggraver les choses. Sur aucun des critères de la maladie – handicap, force musculaire, respiratoire – on ne peut voir d'effet du traitement.

Information délivrée au Congrès annuel de l'American Neurological Association, Chicago (USA) 24-29 septembre 2015.

Information sur l'Étude RespiStim SLA

L'étude RespiStim SLA, promue par l'AP-HP a débuté en septembre 2012 pour une durée de six années. Elle avait pour objectif principal de démontrer que la stimulation phrénique intradiaphragmatique à faible intensité ralentit la progression de l'atteinte respiratoire dans la Sclérose Latérale Amyotrophique et retarde ainsi le recours à la Ventilation Non Invasive (VNI).

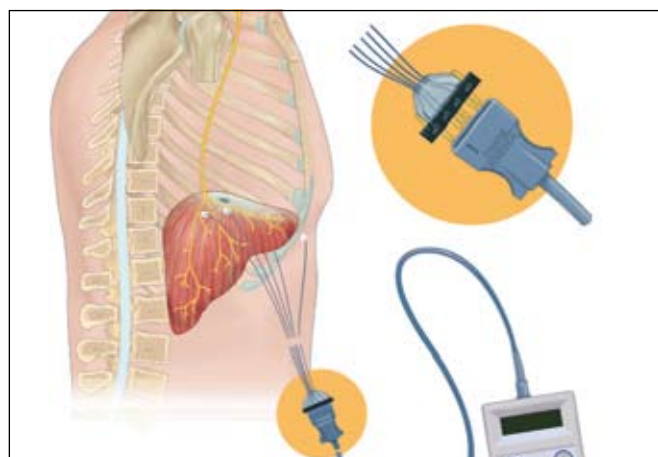
L'investigateur coordonnateur est le Dr Jesus Gonzalez, pneumologue dans le service du Pr Thomas Similowski à la Pitié-Salpêtrière. Elle est financée par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique national avec le soutien de l'association ARSLA et la fondation Thierry Latran.

La stimulation phrénique intradiaphragmatique consiste en la mise en place d'électrodes stimulant les deux nerfs phréniques afin de provoquer des contractions musculaires du diaphragme.

Dans cette étude randomisée contrôlée en triple aveugle, 74 malades ont été équipés d'un stimulateur phrénique avec ou sans stimulation. Les patients et les investigateurs étaient tenus dans l'ignorance du bras d'appartenance (actif ou placebo). De plus, la décision de ventilation non invasive était prise par un comité indépendant également ignorant du traitement reçu par le patient (triple aveugle). Tout le

matériel est identique dans les deux groupes sauf le câble connecteur qui, dans un groupe est un vrai câble de transmission, et dans le groupe placebo un câble fictif ne provoquant aucune contraction. Lorsque l'état de santé des patients se dégradait et nécessitait une ventilation non invasive, ils ont également reçu un câble actif avec stimulation.

Comme pour tout essai clinique, l'AP-HP promoteur de l'essai, a mis en place une surveillance étroite de l'étude pour assurer la sécurité des patients participant à cette recherche, notamment par le biais d'un comité de surveillance indépendant. Ce comité s'est réuni 10 fois depuis le début de la recherche en 2012.



Suite aux résultats de l'étude Dipals, (McDermott et coll, Lancet neurol 2015), et après une analyse fine des résultats de RespiStim SLA, l'AP-HP a décidé de mettre un terme à l'étude clinique en raison d'une absence de bénéfices et d'une surmortalité dans le sous-groupe des patients ayant un dispositif actif. L'AP-HP a informé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et le Comité de Protection des Personnes de sa décision de mettre un terme à l'étude. Tous les malades ont été informés de l'arrêt de l'étude. Ils vont bénéficier d'une information et d'une prise en charge personnalisées. L'investigateur, en lien avec les équipes du Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'AP-HP, travaille actuellement sur une analyse plus fine des données recueillies jusqu'à ce jour.

Source : Communiqué de presse publié le 24/08/2015 sur le site de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

PRIX JEUNE CHERCHEUR 2015

L'ARSLA a remis, le 2 juillet dernier, le 1^{er} Prix Jeune Chercheur à Sina Sangari. Cela fait plus de 150 ans que les chercheurs français se succèdent pour améliorer la connaissance de la maladie, trouver un traitement... En 2015, ils sont environ une centaine de chercheurs à œuvrer chaque jour mais nous le savons, le chemin vers la victoire est encore long. Nous devons donc assurer la relève des équipes actuelles et attirer vers notre cause les jeunes talents.



Sina SANGARI
1^{er} Prix Jeune Chercheur

Quel est votre parcours ?

Au cours de mes deux années de préparation au concours de médecine, j'ai développé un grand intérêt pour la physiologie humaine, et un intérêt plus marqué pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la recherche de thérapie pour son application médicale.

Quel est le sujet de votre thèse ?

Ma thèse, co-supervisée par Véronique MARCHAND-PAUVERT et Pierre-François PRADAT, est focalisée sur « l'étude des atteintes sensori-motrices chez les patients atteints de la Sclérose Latérale Amyotrophique ».

Il est communément admis que la SLA est une maladie purement motrice, excluant toute atteinte sensitive du diagnostic. Mais des preuves cliniques, infracliniques et anatomiques d'une atteinte sensitive ont été apportées dans le modèle murin de la SLA, ainsi que chez des patients au stade tardif de la maladie. Récemment, Cohen-Adad et al. 2012 ont apporté des preuves anatomiques d'atteinte des cordons postérieurs chez des patients SLA au stade précoce du diagnostic, signe d'une atteinte sensitive infraclinique. Ce résultat inattendu appuie l'hypothèse d'une dégénérescence précoce des voies sensitives, démarrant à un stade pré-symptomatique. L'objectif de la première partie de ma thèse a été de confirmer et de caractériser l'atteinte sensitive au niveau spinal et cérébral chez des patients SLA à un stade peu évolué de la maladie, en couplant pour la première fois l'imagerie et l'électrophysiologie indirecte chez l'homme.

Puisqu'il n'est pas possible d'étudier les patients SLA à un stade présymptomatique comme les modèles animaux de SLA, l'originalité de mon projet de recherche est de se focaliser sur des muscles cliniquement non atteints dont les motoneurones reçoivent probablement des influx anormaux provenant de muscles cliniquement atteints. Mon hypothèse de travail est que des influx sensitifs anormaux issus de muscles atteints puissent contribuer à la propagation de la maladie et à la mort des neurones moteurs. L'approche multimodale a révélé à l'échelle médullaire des données anormales en électrophysiologie et à l'IRM, concomitantes chez les patients. La corrélation entre les métriques anatomiques et l'amplitude des potentiels évoqués somesthésiques (PES) recueillis à la périphérie, confirme qu'il existe une atteinte anatomique et fonctionnelle des voies sensibles chez les patients SLA alors que ces patients ne manifestaient pas de troubles sensitifs avérés sur le plan clinique. Ces données font l'objet d'une publication originale publiée en 2015 dans la revue *BMJ open* dont je suis co-premier auteur.

La seconde partie de ma thèse vise à étudier chez des patients SLA présentant une atteinte distale uniquement, les intégrations sensori-motrices mettant en jeu les interneurones spinaux qui s'intercalent entre les afférences sensibles et les motoneurones.

Ce projet est financé par l'ARSLA et l'AFM-Téléthon. Les résultats préliminaires acquis sur 15 patients SLA suggèrent l'absence de modification d'activité des interneurones au niveau cervical, alors qu'au niveau lombaire les interneurones excitateurs semblent être hyperactifs, probablement en lien à une réduction de leur inhibition.

Pourquoi avoir candidaté au Prix jeune Chercheur de l'ARSLA ?

Mon acte de candidature au prix jeune chercheur SLA de l'ARSLA constitue une opportunité qui me permettra d'une part de financer quelques mois supplémentaires pour ma thèse, après la fin de mon financement ministériel, afin de finaliser mon projet de recherche et d'autre part, de faciliter mon installation et le début de mon post-doctorat à Boston, dans un laboratoire spécialisé dans la production de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) en motoneurones à partir de cellules épidermiques prélevées sur des patients SLA.





ICE BUCKET CHALLENGE 2015

En réponse à l'appel de l'Alliance internationale des associations de patients contre la SLA - International Alliance of ALS/MND associations - qui a souhaité relancer officiellement le phénomène à la date du 1^{er} août aux États-Unis, nous avons, nous, décidé de le relancer le 30 juillet, Place de la République à Paris.

L'association s'est ainsi lancée le défi de réaliser un Ice Bucket Challenge géant et nous nous réjouissons du succès de l'opération pour toutes les personnes atteintes de la maladie : presse écrite, radios, web TV et journaux télévisés (locaux et nationaux) ont sans exception mis la lumière sur la maladie.

Plus de 100 personnes ont répondu présentes à notre appel et ont joué le jeu de se verser un seau d'eau glacée sur la tête. Merci à tous ! Et l'ARSLA remercie également tous les courageux, partout en France,

qui ont relevé individuellement ou en équipe le défi à l'instar de la ville de Montpellier, de l'équipe du CHRU de Tours et l'Inserm U930, de « l'équipe Paula », etc. !

Se verser un seau d'eau glacée sur la tête, voilà tout le principe du Ice Bucket Challenge : c'est très simple mais surtout très fort symboliquement si l'on n'oublie pas que cette action traduit le ressenti des personnes à l'annonce du diagnostic de la maladie, l'effroi et la paralysie de tout le corps.

Même si le Ice Bucket Challenge n'a pas recréé le buzz planétaire cette année comme il l'a été en 2014, et que les retombées financières ne sont pas aussi élevées, ce phénomène a cette année permis d'obtenir une couverture médiatique considérable en France, et a donné une visibilité sans précédent à la maladie.

COURSE DES HÉROS 2015



Nouveau succès pour la quatrième participation de l'ARSLA à la Course des Héros avec près de 53 500 € collectés au profit de la recherche, contre 34 000 € en 2014 !

Dimanche 22 juin, au Parc de Saint-Cloud, c'est dans une ambiance sportive et matinale que les 70 coureurs, marcheurs mais surtout héros de l'ARSLA se sont élancés ! C'est avec une grande fierté que l'association a accueilli tous ses héros inscrits au profit de la recherche contre la maladie de Charcot pour cette course symbolique où l'on court avant tout pour ceux qui ne le peuvent plus, sans oublier que cette course est devenue le rendez-vous annuel de toutes les personnes mobilisées pour l'une des 200 associations présentes lors de l'événement.

La course des héros est un moment magique et rempli d'espoir pour tous ceux qui souffrent de la maladie et leurs proches !

Elif O. (2 380 € collectés)

L'association salue la mobilisation et la motivation de tous ses héros qui devaient, rappelons-le, collecter un minimum de 250 € via la création d'une page de collecte sur un site internet dédié à l'événement en amont de la course pour pouvoir courir (10 km), ou marcher (6 ou 10 km) le jour J.

Petits et grands, des sportifs réguliers qui ont souhaité associer leur pratique régulière de la course à pieds, ou simplement des personnes ayant souhaité participer à cet événement solidaire ont ainsi pu se retrouver au stand de l'ARSLA. T-shirt et badge de participation aux couleurs de l'association y attendaient nos héros au départ de la course avant de partager, à l'arrivée, un ravitaillement qui a aussi été l'occasion d'un temps d'échanges avec les membres de l'association. Plusieurs patients étaient présents pour les soutenir et l'arrivée fut un moment d'intense émotion : larmes de joies, de fierté d'avoir relevé le défi ou de fatigue. Tous ces héros se sont retrouvés pour la photo de la grande famille de l'ARSLA.



Partagés entre la joie d'être là et l'émotion liée à cette terrible maladie, nous sommes poussés par notre élan, pour ma part en souvenir de ma maman et pour tous ceux qui restent et luttent courageusement. Des milliers de foulées chaque année pour contribuer à bâtir ce pas de géant qui un jour écrasera la SLA !

Stéphanie B. (600 € collectés)

DÉPARTS ET ARRIVÉES AU SEIN DE L'ÉQUIPE

Arrivée de bénévoles

Patrice et Marc se sont rencontrés par hasard mais se sont découverts beaucoup de points communs. Leurs raisons ne sont pas les mêmes mais leur motivation et leur enthousiasme à être bénévole pour l'ARSLA sont bel et bien présents. Motivations personnelles pour l'un, véritable état d'esprit militant pour l'autre; tous deux s'entendent sur le rôle de bénévole et le besoin de se sentir vraiment utile lorsqu'ils sont dans les locaux.

C'est ainsi que depuis le début d'année 2015, chaque fois que l'association a besoin de leur aide ils se rendent disponibles pour soutenir l'équipe de salariés. Leur soutien est vaste : transports de matériel, travaux de mise sous pli, envois de colis ou encore récupération d'une voiture cédée à l'association au-delà de la région Île-de-France pour la ramener. Pour tout cela, toute l'équipe de l'ARSLA tient à les remercier chaleureusement !



Marc P.
Bénévole

Départ de bénévoles

Après le diagnostic officiel de la maladie, en 1997, Monsieur Danowski s'est tout de suite rapproché de l'ARSLA pour ne pas rester seul avec et face à ses questions. Lors de leur venue à l'Assemblée générale de 1997, son épouse, Hélène, a proposé naturellement son aide à l'association qui manquait de bénévoles. Elle l'a d'abord soutenu en assurant des permanences téléphoniques tandis que son mari intégrait le Conseil d'administration. Au décès de ce dernier il a été naturel pour elle de l'y remplacer, notamment pour continuer le travail qu'il avait engagé. C'est ainsi que pendant 18 ans Hélène s'est rendue disponible pour les malades et leurs proches et l'association l'en remercie.

« Mon parcours au sein de l'ARSLA m'a énormément enrichie. J'ai eu des contacts extraordinaires avec les malades et les familles et j'ai lié de belles amitiés. Cela a été un parcours très positif personnellement. » confie-t-elle.

L'association remercie également tout particulièrement Jacqueline Trilhe Dor qui a accompagné Hélène Danowski dans son engagement et dévouement; tout particulièrement par sa gestion des dons. Toutes les deux passionnées et professionnelles de patinage artistique ont organisé un gala au profit de l'association réunissant les plus grands patineurs français.

Nous remercions aussi Nicole Jacquier pour son engagement de longue date. Démissionnaire de son poste de responsable d'antenne de l'Isère, elle reste bénévole auprès de Maurice Birot qui lui a succédé.

Arrivée de nouveaux administrateurs

Trois nouvelles administratrices ont rejoint le Conseil d'administration de l'ARSLA. La raison qui les a poussées à présenter leur candidature spontanée est la même que pour quasiment toutes les personnes qui s'engagent aux côtés de l'association: l'arrivée de la maladie dans leur quotidien et le bouleversement qui l'accompagne. Toutes les trois souhaitent apporter leur expérience personnelle, mais aussi professionnelle, à l'association via trois domaines bien distincts:

- Mme Valérie Caramel-Goutines, en tant que professionnel de santé (ndrl. elle est médecin généraliste à Cahors) particulièrement attentionnée à développer des pistes locales pour que les patients puissent avoir accès aux compétences et à l'aide de l'association et bénéficient d'une meilleure qualité de vie;
- Mme Caroline Sénéclause, en souhaitant faire bénéficier l'association d'une visibilité accrue; d'abord par l'organisation d'un concert exceptionnel de musique classique, mais aussi par sa position de membre de l'Observatoire de la Diversité du CSA et membre du comité d'Éthique, Pluralisme et Diversité de BFM TV;
- Mme Isabelle Stücker, en tant que chercheur Inserm en santé publique – personnellement touchée par la maladie – qui s'est donnée pour objectif d'aider l'association dans l'ensemble de ses missions mais plus particulièrement l'aider à s'investir dans des projets scientifiques innovants pour une progression significative de la prise en charge des patients.

L'ARSLA les remercie de leur engagement et leur souhaite la bienvenue !



Valérie CARMEL-GOUTINES
Administratrice



Caroline SÉNECLAUSE
Administratrice



Isabelle STÜCKER
Administratrice

Départ et arrivée de salariés à l'ARSLA

Sébastien Sénéchal a quitté l'association et son poste de webmaster.

Marion Palm a rejoint l'équipe de l'ARSLA en tant que chargée de communication événementielle.

PORTRAIT DE 3 ORGANISATEURS D'ÉVÉNEMENT AU PROFIT DE L'ARSLA

« Week-end festif à Bégrolles-en-Mauges » : une commune mobilisée (le 6 et 7 septembre 2015)

Le week-end de Bégrolles-en-Mauges a été initié par Monsieur Damien Périer, atteint de la Sclérose Latérale Amyotrophique, mais a bénéficié du soutien de toute sa commune. Outre le travail d'information et de récolte de fonds, le dessein principal était celui d'information, de sollicitation, et d'incitation à l'engagement dans le combat de la solidarité.

« Ce week-end caritatif ne va pas me redonner l'usage de mes jambes. Ce qui est perdu est perdu, mais cette manifestation de solidarité a pour but de sensibiliser les gens à cette maladie et aussi de créer du lien social dans notre petite commune. La recherche sur la maladie de Charcot a besoin de finances pour progresser.

Damien Périer

Le moment le plus fort a été l'intervention du Pr Dominique Maugin, responsable du Centre Référent au CHU d'Angers ; cette conférence-rencontre, largement suivie, a été prétexte à nombre de questions pertinentes. Elle a aussi permis un véritable flot, à son issue, au stand tenu par l'ARSLA.

L'importance d'un tel investissement est celui de la visibilité : c'est ainsi que la presse locale a rendu compte de l'événement. Aussi est-il nécessaire et bon de toujours faire connaître davantage cette pathologie, cette connaissance accrue pouvant être – élément essentiel – prétexte à toujours davantage de dons.

Didier M. - bénévole ARSLA

« Les Belles Montées » – Claire de F.

Claire est une passionnée de course à pied et s'entraîne, comme souvent, dans la maison de campagne de ses parents à Salvetat-Belmontet (dpt 82) quand lui vient l'idée et l'envie d'organiser sa propre course à pied, entre amis. Mais pourquoi restreindre la course à une seule course amicale ? Autant faire une course à pied ouverte à tous... et courir pour courir, autant courir pour une cause ! Vient alors le choix de la cause qui s'oriente rapidement vers la recherche contre la maladie de Charcot ; maladie dont sont atteintes deux personnes proches de Claire et de sa sœur Laura, les deux instigatrices principales de ce qui deviendra 9 mois plus tard « Les Belles Montées ».



Pour mener à bien leur projet, les organisatrices se sont d'abord rapprochées du maire de Salvetat-Belmontet qui a donné son accord sous réserve d'une collaboration avec l'association sportive déjà en place dans le village et qui organisait, elle, une course cycliste. L'association sportive convaincue et ralliée au projet, les rôles de chacun se sont définis peu à peu et la première édition des Belles Montées a rassemblé une centaine de coureurs. Le concept de la

journée était simple : dédier la journée à un patient atteint de la SLA, bénéficiaire de la présence d'un parrain / d'une marraine pour effectuer un discours avant le départ de la course en début d'après-midi, organiser un marché de producteurs locaux à l'issue de la course et proposer un dîner le soir dans une salle des fêtes alentours. En 2015, pour la 3^e édition de l'événement, le concept est resté sensiblement le même mais a connu quelques évolutions : deux parcours de course à pieds et randonnées adultes sont proposés, ainsi qu'une randonnée enfants. Et le succès est bel et bien présent : le nombre de coureurs a triplé et il n'y a malheureusement pas assez de places au dîner pour tous ceux qui aimeraient y participer !

Toutefois, malgré le succès et l'ampleur que prennent Les Belles Montées année après année il ne va pas de soi de relancer toujours la prochaine édition. « Il faut chaque année trouver une date propice à la fois pour l'événement, et pour l'équipe organisatrice ; et il faut retravailler sensiblement le concept pour l'améliorer » nous indique Claire. Par ailleurs, un important travail de démarchage de sponsorings et de demande de subventions auprès des collectivités permet notamment à l'événement de perdurer en limitant ses frais. Ce sont ainsi plus de 30 000 € de recettes et de dons qui ont été reversés à l'ARSLA au profit de la recherche depuis 3 ans.

Et pour 2016 ? Bonne nouvelle pour l'ARSLA ! L'événement est au programme avec de nouvelles belles idées : prévoir un départ de la course le matin (plutôt qu'en début d'après-midi) et organiser un pique-nique géant à l'arrivée des coureurs pour avoir tout le loisir de profiter du marché des producteurs l'après-midi. Rendez-vous est pris le 7 mai à Salvetat-Belmontet !





« En mémoire de René » témoignage recueilli auprès de Pierre H.

L'événement « En mémoire de René » - challenge sportif et kermesse - organisé chaque année depuis 2002 est le plus ancien événement organisé au profit de l'association. Cet événement est devenu un incontournable pour l'association comme pour la ville de Gravelines (dpt 59) qui mobilise plusieurs de ses infrastructures le temps d'une journée devenue un véritable moment de solidarité. La mobilisation qui s'est organisée autour de René, et qui s'est poursuivie bien après son départ, dépasse en effet le cercle de ses amis et anciens collègues : la commune et les collectivités alentours sont parties prenantes et ont participé au succès de cet événement à travers les années. **Retour sur un élan de solidarité exceptionnel qui a permis de reverser une somme exceptionnelle de 286360 € à l'ARSLA depuis le début de la mobilisation.**

René, grand sportif et footballeur, travaillait pour l'Organisme Régional d'Intervention d'EDF et se trouvait souvent en déplacement à la centrale EDF de Gravelines ce qui l'amenait à entraîner l'équipe de foot junior. Lorsqu'il a été diagnostiqué en 2000, et que ses collègues l'ont appris en 2001, l'idée est apparue que l'association des supporters de foot de la centrale, « Les Caspers », soit transformée en association à but non lucratif pour permettre de collecter des fonds pour soutenir René. Le challenge de foot organisé une fois par an par l'association s'est donc transformé lui aussi en un challenge solidaire pour René. En parallèle, un groupement qui se nommera « Les Amis de René » a vu le jour en se fixant trois objectifs :

- accompagner René au quotidien face à cette maladie alors très largement méconnue et ayant amené des coûts importants ;
- apporter des fonds à l'ARSLA à la demande de René qui s'est rapproché de l'association pour obtenir des informations sur la maladie ;
- sensibiliser le grand public à cette maladie rare.

Côte à côte et complémentaires, Les Caspers et Les Amis de René ont donc mobilisé bon nombre de leurs proches créant non seulement un challenge sportif solidaire permettant de collecter des fonds pour la recherche ; mais aussi un élan de solidarité exemplaire par la mise en place d'événements moins importants en termes de logistique, mais ayant permis de collecter des fonds pour un accompagnement quotidien. Moralement, ou par une présence physique et une aide financière (achat de visioboard, financement d'un fauteuil, travaux au domicile...) ils ont toujours soutenu leur ami.

Au fil des ans, Les Caspers et Amis de René ont su développer le challenge économiquement et lui faire prendre de l'ampleur en sensibilisant et mobilisant des leviers de proximité importants (la centrale EDF, la municipalité) : mise à disposition de matériel (barnum, scène, équipement pour la tenue des stands...), prêt du terrain de foot, ou encore l'obtention d'une subvention supplémentaire pour une soirée spéciale à l'image de la soirée de 2010 avec la venue du groupe ABBA.

Mais, même si en 2015 le challenge a réuni 24 équipes de foot, le défi reste entier pour l'avenir : Pierre H. veille depuis le début à la pérennité de l'événement malgré les changements de présidence, et l'arrivée d'une équipe plus jeune à qui il espère bien transmettre « l'esprit et les objectifs fixés dès le début par les Amis de René » pour les garder intacts.

Toute l'équipe de l'ARSLA remercie très sincèrement et chaleureusement Pierre, et avec lui toutes les personnes engagées à ses côtés, pour leur fidélité et soutien à l'ARSLA dans leur combat.

LA SLA EN CHIFFRES

Appartenant au groupe des maladies rares, la SLA affecte aujourd'hui 5 à 7 000 patients en France, avec une incidence annuelle proche de 2.5 pour 100 000 habitants. Aucun facteur de risque n'a été identifié de manière robuste au cours des études cas-témoins. Une interaction entre une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux reste néanmoins plausible.

Sur le plan clinique, la SLA débute en moyenne à l'âge de 55 ans, avec une très faible prépondérance masculine (sex ratio proche de 1,5/1).



6 000

personnes vivent avec la maladie en France.



La maladie touche

1,5

hommes pour 1 femme.

55 ans

Âge moyen en début de maladie.



3 nouveaux diagnostics

par jour, ce qui en fait la maladie rare la moins rare.



150 000

personnes dans le monde vivent avec la maladie.

1 200

décès par an.



REMERCIEMENTS



L'ARSLA souhaite ici rendre hommage à ses partenaires et mécènes (entreprises, donateurs individuels, fondations, associations de terrain) pour leur fidèle soutien. Ce soutien financier, ou en nature (don de produits ou mécénat de compétences), et cette générosité contribuent à rendre possible le déploiement de nos actions. C'est un gain considérable de temps et d'argent pour l'association.

Ces partenariats existent sous diverses formes :

- la gratuité d'une prestation ou la mise à disposition de matériel, particulièrement de locaux pour les parcs de matériels décentralisés ;
- l'implication bénévole de leurs équipes dans le cadre de la responsabilité sociale et environnementale des entreprises ;
- le soutien financier : prise en charge d'une partie des frais d'organisation d'un événement ;
- le partenariat de visibilité : diffusion de nos messages de sensibilisation, d'appel aux dons... ou l'organisation d'une opération de collecte à notre profit.

Soutiens financiers et logistiques :

Bouygues Travaux Publics, Ifop, Imprimerie Gueblez, Prothéor, Fondation Darмонт, Fondation Groupama, Madis Phileo, Mobilis, Mairie de Lille, Du'o, Do be do, EDF, CCI et Opéra-Comédie de Montpellier.

Gestion des parcs de matériels :

ADIR, Anjou Mobilité, ARAIR, CRICAT de Baies-Mahaut, Présence Médicale, Réseau Neuro-SEP Auvergne du Centre de Rééducation de Lay-St-Christophe, SAVS-SAMSAH d'Annecy et Chambéry.

Organisateurs de manifestations à notre profit :

Hôtel Négresco, L'orchestre de l'Alliance, Ensemble vocal « Cori Spezzati », Lion's Club (plusieurs clubs en France), Rotary Club (plusieurs clubs en France), association Sylvain, association « Les amis de Charles », association « Les amis de René », association Dam's Paradise, La Comédie de Neuilly, Kiabi, association pour la recherche contre la maladie de Charcot, Les Belles Montées, Bearn Cycl'Espoir, Un Stylo pour Charcot, Les Z'Astendus, Association Eclats, Marche de l'Espoir Saint-Vérand, Course de Châteauroux, la Transarnaquoise, Raid du Golfe du Morbihan, Zeldathon, Tous ensemble à Lohéac, Challenge Lionel Fauriat, Récital en soutien à Francis Valla, Marche Saint-Bonnet-les-Oules, week-end festif à Bégrolles-en-Mauges, Bessan SLA, les Zalulumés, Gala Jean-Louis Rigail, Corrida pédestre, Eden Théâtre, Cabaret Voreppe, Théâtre Rive Gauche, Sapeurs-Pompiers de Nantes, le match de gala Olivier Marcel, Club VSOP à Tahiti, ESC Dijon, association Les P'tilous, Bon-Encontre, Chaîne de la Lumière et de l'Espoir.

Nous remercions également toutes les personnes qui, à titre individuel, se sont mobilisées pour faire avancer le combat contre la maladie.

Nous tenons également à remercier tout particulièrement notre marraine Clémentine Célarié pour son engagement exceptionnel à nos côtés. Un nouveau documentaire autour de la pièce de théâtre « Danse Immobile » sortira au premier trimestre 2016.

Enfin, nous remercions l'ensemble des bénévoles et des salariés qui par leur engagement permettent à l'association de répondre toujours mieux aux besoins du terrain.