

ACCOLADE

N° 14 Novembre 2018



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
2018 EN ACTION DE JANVIER À JUIN	4
LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES	8
LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE	12
NOUVEAUTÉ : LE RADICUT®	14
PARTICIPATION À L'ÉTUDE	16
DOSSIER SPÉCIAL : RETOUR SUR LES JOURNÉES DE LA RECHERCHE FILSLAN / ARSLA	18
PRIX JEUNE CHERCHEUR ARSLA 2018	32
PNMR3	34
DE NOUVEAUX OUTILS	36
UN RÉCIT INÉDIT ET POIGNANT	38
PARIS SLA SWIM	40
MOBILISATION AU PROFIL DE L'ARSLA	41
LE PRÉLÈVEMENT À LA SOURCE	44
LES ÉVÈNEMENTS À VENIR	45
LA BOUTIQUE SOLIDAIRE	45
NOUS CONTACTER	46
COMMENT NOUS SOUTENIR	47

Directrice de la publication : Marie Léon
 Rédacteurs : Pr W. Camu - Pr C. Desnuelle - C. Tabuenca - J. Hennessy - C. Barles
 Chef de projet : C. Tabuenca • Réalisation graphique : V. Hélaine
 Impression : Imprimerie Gueblez
 Crédits photos : B. Thomas - ARSLA - Fotolia



Marie LÉON
Présidente de l'ARSLA

Je suis particulièrement heureuse de vous faire parvenir ce nouveau numéro d'Accolade qui témoigne du dynamisme de la recherche française. Nous l'oublions trop souvent !

L'ARSLA, en tant qu'association de patients finançant la recherche, a le devoir de stimuler le monde de la recherche pour l'inciter à interroger ses pratiques et à ne négliger aucune piste innovante pour sortir la SLA de cette impasse thérapeutique.

Ainsi, depuis notre création, la recherche a toujours eu une place prépondérante dans notre stratégie. C'est presque 8 millions d'euros qui ont été reversés à la recherche clinique ou fondamentale depuis notre création. Somme impressionnante qui place l'ARSLA parmi les premiers financeurs privés, un vrai défi car rappelons-le nous sommes financés uniquement par la générosité du public.

Le dossier spécial de ce numéro dévoile de façon synthétique les travaux les plus prometteurs présentés lors des dernières Journées de recherche FILSLAN/ARSLA...

Mais le temps de la Recherche n'est pas celui de nos malades. C'est pourquoi l'association poursuit son travail de plaidoyer et son soutien aux malades et aux aidants... Vous découvrirez les nouveaux outils que nous avons développés afin de soutenir chaque membre de la famille... Enfin, la création d'une nouvelle rubrique donne la parole aux malades, n'hésitez pas à nous envoyer vos témoignages pour les prochains numéros.

L'association a également le devoir d'informer, de sensibiliser le grand public : une nouvelle campagne verra le jour en décembre. Vous la découvrirez dans ce numéro. Une nouvelle fois les médias ont répondu présent en acceptant de la diffuser sur leur antenne...

Toutes ces actions sont les vôtres, sans votre soutien nous ne pourrions agir. Au nom du conseil d'administration je vous en remercie chaleureusement.

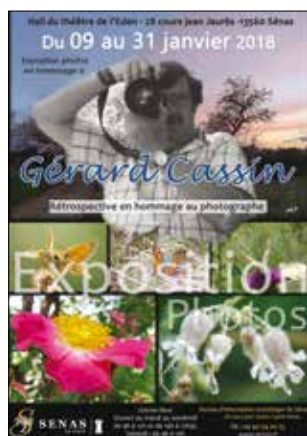
Bonne lecture à tous !

2018 EN ACTION

LES TEMPS FORTS DE JANVIER À JUIN

7 janvier :

11^{ème} édition de « La marche de l'espoir », une randonnée pédestre à Saint-Verand (Rhône) organisée par les amis de Chantal Dumas.



Du 9 au 31 janvier :

Exposition-vente de photos en hommage à un malade de la SLA à Senas (13).

21 janvier :

Tombola en soutien à l'association lors du match de rugby du stade « Stade Rochelais » contre l'équipe anglaise des Harlequins, à la Rochelle (17).

21 janvier :

Représentation théâtrale de la compagnie « Les tréteaux de Brains » (44).

26 janvier :

Concert « Autour des chansons françaises et mélodies du monde », organisé par le Lions Club, à Lyon (69).



31 janvier :

Clôture du Concours Mixiton spécial fêtes de fin d'année.

L'ARSLA aménage dans ses nouveaux locaux.

9 février :

Conseil d'administration : clôture de l'exercice 2017 et budget prévisionnel 2018.

10 février :

Formation « Accueil des nouveaux bénévoles ».

28 février :

Journée internationale des maladies rares : l'ARSLA tient un stand au « Village des maladies rares » de Paris et de Lille afin d'aller à la rencontre du grand public et sensibiliser sur la SLA.

28 février :

Journée portes ouvertes à l'association en présence du Dr Amador du CHU de la Pitié-Salpêtrière.



4 mars :

Hermine de Menthère mobilise sa famille et ses proches pour courir le semi-marathon de Paris en portant les couleurs de l'ARSLA.

Du 5 au 9 mars :

Vide-dressing au profit de l'ARSLA.

5 mars :

Conférence scientifique du Pr Camu, à Plabennec.

10 mars :

Concert organisé par le Lions Clubs au Casino d'Aix-les-Bains (73).

15 mars :

Soirée à l'Échéquier de Pouzauges (85) pour une soirée consacrée à la SLA, avec l'intervention vidéo de Jean d'Artigues et la diffusion du film « Danse immobile ».

21 et 22 mars :

Rencontre des infirmières coordinatrices des Centres SLA à l'ARSLA pour échanger sur leur pratique.

31 mars :

Notre antenne de bénévoles de Grenoble organise une soirée festive avec vente de tableaux, repas et danses.

27 mars :

Représentation théâtrale : représentation de la pièce « Un fil à la patte » au théâtre de l'éventail d'Aix-en-Provence (13) au profit de l'ARSLA.



8 avril :

Le Lions club de Cahors (46) organise un concert de chorales au profit de l'ARSLA.

8 avril :

Aurélien et son équipe portent les couleurs de l'ARSLA jusqu'au Marathon de Rome !

14 avril :

Le handicap fait son show : Jean d'Artigues, vice-président de l'ARSLA, monte sur scène avec Gilles le Druillenec au Palais des arts de Vannes (56). Un spectacle plein d'humour et touchant retraçant la vie quotidienne d'une personne handicapée.

15 avril :

La Gorvello tout terrain, une randonnée à pieds ou à vélo, est organisée au profit de l'ARSLA.

18 avril :

Remise de chèque du club de Quad de Saint-Florent-des-Bois (85), qui a organisé plusieurs balades au profit de l'ARSLA tout au long de l'année.

18 Avril :

Portes ouvertes à l'ARSLA : découverte des nouveaux locaux, conférence médicale animée par le D^r Amador.

22 avril :

Pour sa 13^{ème} édition, le trail du Barretous d'Arette (64) se mobilise contre la SLA.



26 avril :

Réunion du Conseil scientifique pour évaluer les 21 dossiers reçus dans le cadre de l'Appel à projet 2018. 14 projets de recherche seront soutenus à hauteur de 600 000 euros. 2 jeunes chercheurs bénéficieront d'une bourse pour leur 4^{ème} année.

27 avril :

Conseil d'administration avec au programme la clôture des comptes.



27 avril :

La Mairie de Bon Encontre (47) organise un concert de blues avec Monster Mike Welch et Mike Ledbetter Band.

29 avril :

Randonnée « La Bon Encontre », organisée par l'association du CABE 47 : à vélo ou en marchant, il y en aura pour tous les goûts.



29 avril :

Triathlon de l'espoir de Venelles (34) : Le service jeunesse de la Mairie de Venelles organise un triathlon au profit de l'ARSLA. Plus de 200 participants ont répondu présent !



5 mai :

Magali Monoy, présidente de l'association de danse Arabesque, a choisi de soutenir l'ARSLA en organisant le spectacle de fin d'année à notre profit.

13 et 14 juin :

Le Chœur Musicanti a organisé deux jours de concerts au profit de l'ARSLA à l'Église Saint-Léon (75).

15 et 16 juin :

Université des bénévoles : Tous les bénévoles de l'ARSLA sont réunis pendant 1,5 journées pour se former, échanger afin de répondre au mieux aux besoins des personnes qui les sollicitent.

15 juin :

Inauguration du nouveau siège social de l'ARSLA, au 111 rue de Reuilly dans le 12^{ème} arrondissement de Paris.

12 mai :

Pour la 6^{ème} année, les Belles Montées reviennent dans le Tarn-et-Garonne ! L'association « Sports et partages » propose une course, une course pour les enfants, une randonnée et de nombreuses animations, dans une ambiance conviviale !



16 mai :

L'association Passion N'Elan organise pour la seconde année un concours d'échecs à la Mulatière (69). Plus de 200 jeunes se mobilisent contre la SLA à cette occasion.

16 juin :

Assemblée Générale de l'ARSLA à l'ICM. Suivie d'une conférence scientifique, animée par les professeurs Camu et Devos, afin de faire un point sur les avancées de la Recherche sur la SLA, un point sur le Protocole PULSE.

L'ARSLA accueille 4 nouveaux administrateurs : Thierry d'Artigues, Edor Kabashi, Christine Pues, Jacques Schumpp.

23 mai :

Monique Ferciot organise le premier Trail contre la SLA à Dampierre-les-Bois (25).

26 mai :

Présence de l'ARSLA au Congrès des notaires.

31 mai :

L'association hollandaise a organisé pour la 3^{ème} année l'ascension du Mont Ventoux.

24 juin :

3^{ème} édition de la Course Solidaire contre la Maladie de Charcot au bois de Vincennes avec plus de 900 participants, qui ont donné du muscle pour ceux qui n'en ont plus.



2 juin :

2^{ème} compétition caritative de golf, à Seignosse (Landes), organisée par Jean-Paul Soubaigne, un bénévole de l'association.

24 juin :

Marielle Jean et sa famille participent à la course d'obstacles « La ruée des fadas » de Toulouse.

24 juin :

Pour la 7^{ème} fois, Dam's Paradize organise l'évènement « Dynam'Metz », une chasse au trésor à vélo à travers la ville !

3 juin :

L'association d'étudiants de l'Ecole des Mines de Nancy organise la seconde course « Humamines » contre la SLA.

28 et 29 juin :

Journée de la Filière FILSAN. L'ARSLA, membre de la gouvernance de la Filière, y présente ses activités.

28 juin :

Thierry Croza participe au Trail Ultra Marin, il tente de courir 177 km en portant les couleurs de l'ARSLA. Défi non relevé suite à une chute au 90^{ème} kilomètre mais l'ARSLA le remercie pour l'exploit réalisé.

**30 juin et 1^{er} juillet :**

Weekend à Lohéac : 2 jours pendant lesquels les passionnés de voitures, de vitesse, de motos et de montgolfières se retrouvent dans une ambiance conviviale, pour récolter des fonds. Une façon solidaire de vivre sa passion !

Un grand merci à tous !

LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Par le Pr William Camu

De nombreux résultats négatifs sur l'année écoulée mais pas que...

L'essai **Biotine** réalisé à Montpellier était une étude pilote sur 30 patients, ce médicament étant en attente d'être autorisé dans la sclérose en plaques. L'objectif principal de l'étude était la sécurité d'emploi et cet aspect est tout à fait rassurant. Contrairement à plusieurs essais dans la SLA ces dernières années, le médicament n'aggrave pas les choses... Cela pourra surprendre de formuler ainsi les choses mais certaines études ont dépassé les 50 % d'aggravation, c'est la raison pour laquelle un groupe placebo est indispensable : pour mettre les patients en sécurité, alors qu'ils ne voient souvent que l'aspect négatif à l'existence d'un tel groupe. En revanche, sur les 6 mois de l'étude, aucun effet apparent n'est noté avec la biotine mais sur 6 mois il est très difficile de conclure que l'effet semble positif ou non. Les patients ont continué le traitement en ouvert, c'est-à-dire que tous prenaient la biotine durant 6 mois après la phase de double-aveugle. Là encore, pas de modification des courbes d'aggravation des patients. Une étude de phase II/III serait certainement utile car l'implication des oligodendrocytes dans la maladie, une des cibles de la biotine, se confirme dans la littérature scientifique.

Le **Tirasemtiv** a été évalué en phase III, après que la phase II a montré un ralentissement de près de 50 % de l'aggravation de la capacité vitale lente, un paramètre important du handicap respiratoire dans la maladie. Cette phase II était toutefois réalisée sur 3 mois, ce qui est très court et expose à d'importants faux positifs (terme scientifique pour prendre des vessies pour des lanternes !). Ce fut hélas le cas car la phase III n'a montré absolument aucune différence avec le placebo. Le laboratoire Cytokinetics avait dans l'intervalle développé une molécule apparentée, mieux tolérée, qui est maintenant en phase II aux USA. À suivre.

Le **NP001** avait soulevé certains espoirs il y a quelques années quand Neuraltus avait présenté les résultats de la première étude publiée en 2015. Cette molécule qui

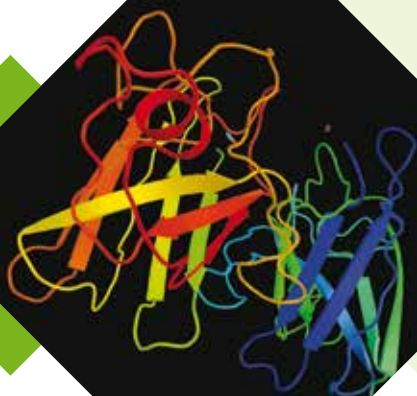
module la neuro inflammation avait rendu des résultats négatifs, mais l'étude d'un sous-groupe de patients, présentant biologiquement un profil inflammatoire (rare dans la SLA) avait suggéré que celui-ci pouvait représenter le groupe « bon répondeur » au traitement. Il est vrai que les arguments scientifiques étaient assez faibles. À Los Angeles, lors du congrès de l'association américaine de neurologie, la grand-messe des neurologues mondiaux, une étude de phase IIB incluant 138 patients n'a en fait pas montré d'effet positif, sur une population très ciblée, ni sur le handicap global (échelle ALSFRS-R), ni sur le plan respiratoire.

Essais en cours

Ils sont très nombreux dans le monde, nous parlerons surtout de ceux qui concernent ou ont concerné notre pays.

Le protocole **MIROCALS** recrute actuellement des patients, au début de leur maladie si possible avant de débuter le riluzole ou peu après le début de ce médicament. L'idée du protocole est d'évaluer l'effet du riluzole sur trois mois puis d'introduire en double aveugle l'interleukine 2 (IL2) à faible dose sur 18 mois. L'IL2 agit sur l'immunité en augmentant le taux de lymphocytes T régulateurs, comme l'a montré l'étude IMODALS sur 36 patients en 2016, étude faite à Montpellier. Le Pr Appel de Houston, Texas, USA, a montré dans plusieurs travaux que le taux de T régulateurs était corrélé à la survie des patients. De nombreux centres recrutent actuellement en France (Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Paris, Strasbourg, St Briec, Tours) et au Royaume-Uni. Les difficultés de recrutement sont importantes car l'étude doit être proposée aux patients dès le diagnostic et comporte 3 ponctions lombaires.

Néanmoins, les résultats donneront des informations importantes sur les processus neurodégénératifs grâce aux marqueurs biologiques utilisés. L'étude **IMODALS** a quant à elle montré que le traitement, en sous cutané, était très bien toléré.



Nous avons, nous et d'autres, déjà largement parlé de l'**Edaravone**, disponible en ATU en France. Cette molécule n'a toujours pas démontré son effet dans la SLA, nous sommes dans l'attente d'une deuxième étude qui confirmerait les premiers résultats positifs. À ce jour aucune étude n'est attendue en Europe, mais des discussions se poursuivent à différents niveaux, difficile d'en savoir bien plus... En revanche, une étude est en cours au Japon.

Nous avons également parlé longuement du **Masitinib**. Ce médicament, qui avait fait l'objet d'un essai international dans la sclérose en plaques et dont la partie française avait été rapidement interrompue devant les effets secondaires, a été évalué dans la SLA et un effet significatif sur le risque de déclin de l'échelle ALSFRS a été retrouvé, sans effet sur la survie. Ceci serait donc à confirmer par une autre étude d'envergure. Un audit de l'agence européenne du médicament a identifié des manquements à diverses obligations réglementaires et le ministère a suspendu l'usage de cette molécule jusqu'à nouvel ordre. Le laboratoire a fait appel puis a retiré celui-ci, préférant lancer une grande étude en Amérique du nord et du sud, pour confirmer l'effet encourageant déjà publié. Les aspects de tolérance restent des éléments importants à considérer pour la suite et à mettre en balance avec un effet surtout si celui-ci était modeste.

Études à venir

Plusieurs études prochaines concernent la France.

L'**Arimoclomol** est une molécule stimulatrice des processus de dégradation des protéines misfoldées (mal formées, mal repliées). Nous avons déjà parlé de l'importance de ce processus de misfolding qui est impliqué actuellement dans les maladies neurodégénératives et les essais chez l'animal tendant à modifier ce misfolding qui ont donné des résultats très positifs. L'Arimoclomol a été évalué dans deux études de phase II et n'a pas montré d'effet négatif, les phases II permettant habi-

tuellement de s'assurer de la sécurité d'emploi d'une molécule. Il a été noté les deux fois une évolution favorable sous le traitement à la fois de la survie, du handicap et de la fonction respiratoire. C'est donc une phase III qui est en cours aux USA depuis juin et l'Europe est impliquée depuis peu, l'essai devant débuter prochainement en France. Ce sont surtout les patients au début de leur maladie (moins de 18 mois) et sans gros trouble respiratoire qui seront concernés par cette étude dont les centres français identifiés sont Paris et Montpellier.

Le **Fasudil** est une molécule dont les effets protecteurs ont été montrés chez l'animal. Il semble que cet effet passe par une action sur les agrégats protéiques, agrégats souvent dus au misfolding, toujours lui. C'est un essai financé par l'Europe qui implique l'Allemagne, la France et la Suisse. Pour notre pays les centres qui recruteront les patients sont ceux de Marseille, Montpellier (coordonnateur), Nice et Tours. L'étude débutera a priori dans le 1^{er} semestre 2019, après de gros retards dus à des soucis d'organisation. C'est un protocole un peu contraignant car le traitement est administré par perfusion 20 jours consécutifs. Les patients après les perfusions sont suivis sur 5 mois.

L'**acide tauroursodésoxycholique** est une molécule dont les propriétés neuroprotectrices ont été découvertes assez récemment, et particulièrement dans des modèles animaux de SLA. Il s'agit d'un projet européen là aussi, coordonné par l'Italie, 4 centres français devraient y participer : Bordeaux, Limoges, Montpellier et Tours (coordonnateur). Le début de l'étude est prévu en 2019, sous réserve.

La **Deferiprone** est développée par le CHU de Lille où le P^r Devos a étudié particulièrement les processus de mort cellulaire liés à l'accumulation de fer dans cellules nerveuses. Ce phénomène est observé dans plusieurs maladies neurodégénératives et il est appelé ferroptose. Ce mécanisme semble jouer un rôle également dans la SLA et un modèle animal de la SLA a sa survie améliorée par la deferiprone qui permet soit d'éliminer les dépôts de fer dans les cellules, soit de limiter la constitution de nouveaux dépôts. Dans le cadre d'une étude multicentrique, le centre de Lille va donc tester la deferiprone à large échelle. Cette étude propose à tous les centres français d'être centre recruteur et concernera surtout les patients en phase de début de la maladie (moins de 18 mois).

Le **Levosimendamide** va faire l'objet d'une étude de phase III dans le monde prochainement. Cette molécule est utilisée dans l'insuffisance cardiaque, mais des travaux ont montré que la molécule pouvait améliorer la fonction diaphragmatique, le principal muscle respiratoire, chez l'homme. Une étude de phase IIa a été réalisée dans la SLA. Un probable effet dose bénéfique a été observé en analyse post hoc si bien qu'une étude de phase III est engagée. Nous avons à ce stade encore peu d'éléments sur les critères et les centres. L'étude devrait débuter courant 2019.

La thérapie génique

C'est un des grands enjeux d'un avenir que l'on espère proche. Le rôle de la protéine SOD1 qui se misfold et devient toxique est bien démontré et le blocage du gène SOD1 transforme le pronostic de l'animal en particulier à l'aide d'un vecteur viral. Des études sont prévues, certaines en cours, plusieurs structures sont impliquées en Amérique du Nord comme en Europe et même en France. MAIS, la recherche prend du temps et pour l'appliquer il faut passer par les aspects administratifs qui sont, parfois, encore bien plus longs. Ceci est accentué par le moratoire qu'avaient mis les USA sur la thérapie génique en 2000 et qui ne semble pas encore levé. Il y a un succès qui semble majeur dans la maladie du motoneurone de l'enfant qui est maintenant publié et connu outre Atlantique, espérons que cela permette une accélération des procédures. MAIS, quel que soit le délai, que l'on espère le plus court possible pour tous les patients, nous sommes probablement passés dans une nouvelle ère de la thérapie des maladies dégénératives, SLA y compris. Ceci sera à suivre de près.

À ce jour, une étude est en cours de finalisation avec les **oligoantisens anti SOD1** dans le monde. Pour la France, Paris était le seul centre investigateur. Cette étude concernait très peu de patients et permettait de confirmer que cet oligo diminuait bien l'expression de la SOD1 après injection intrathécale (par ponction lombaire). Elle devrait rapidement être suivie, si positive, d'une étude plus large et, espérons-le, concernant toutes les formes de SLA. Une autre étude débute depuis peu aux USA avec un **oligoantisens anti C9ORF72** (la principale mutation des formes familiales). Cet oligo a été créé par le centre du Pr Bob Brown à Boston et permet de fortement diminuer l'expression de ce gène. Au plan cellulaire, cela permet de réduire fortement les conséquences pathologiques dans les cellules. Pour l'heure les premiers essais seront destinés aux patients mutés et dans un avenir de 5 à 10 ans si l'effet est au rendez-vous, il sera peut être possible de traiter les porteurs sains avant qu'ils ne développent la maladie.

Les Cellules souches

C'est un sujet qui nous vaut de nombreuses questions aussi bien des patients que de leurs familles. Il semblait important de l'évoquer ici car l'espoir que suscitent les cellules souches dans le public contraste énormément avec **l'absence totale de résultat chez l'homme** en

Neurologie, alors que pour d'autres spécialités comme l'hématologie, la gastro entérologie ou la dermatologie, les résultats sont souvent déterminants.

Les cellules souches sont des cellules de l'organisme qui restent dans un état dit « non ou peu différencié » dans l'attente de pouvoir être « recrutées » par l'organisme pour remplacer d'autres cellules mourantes ou déficientes. C'est pourquoi elles permettent par exemple de reconstituer les lignées de globules blancs par exemple après injection dans le sang (greffe de moelle osseuse), ou bien de « fabriquer » de la peau dans une boîte de Petri.

Les études chez l'animal ont donné des résultats encourageants !

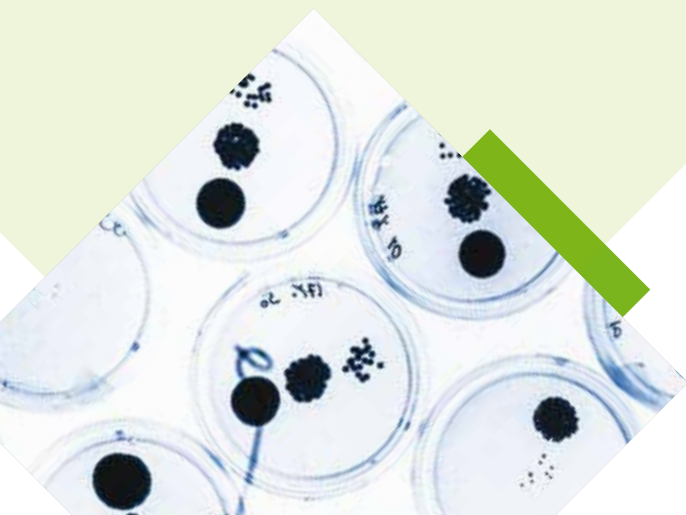
Plusieurs études ont été réalisées, depuis 2003, dans les modèles de souris et rats transgéniques porteurs des mutations SOD1, les modèles dont les chercheurs se servent pour étudier le potentiel d'une approche thérapeutique. Les cellules souches ont été administrées soit par voie intraveineuse, intrathécale ou directement transplantées dans la moelle des animaux. Les données biologiques montrent que les cellules peuvent être retrouvées dans la moelle, qu'elles peuvent induire l'expression de facteurs de survie et se développer sur plusieurs semaines. L'animal dans certaines études a une amélioration de son état moteur et assez souvent une survie améliorée. Les cellules le plus souvent utilisées sont les cellules souches mésenchymateuses, que l'on peut isoler à partir d'un prélèvement sanguin ou de moelle. Il semble que les meilleurs résultats obtenus à ce jour aient été avec une stimulation particulière de ces cellules qui leur permettent d'acquérir certaines des caractéristiques des motoneurons, cellules LewisX-CXCR4+. Hélas, bien peu des études faites chez l'homme se sont intéressées aux études dites précliniques précédemment citées... expliquant en partie les résultats négatifs actuels.

Pourquoi aucun résultat positif à ce jour avec les cellules souches chez l'homme dans la SLA ?

Il y a à cela différentes raisons et nous allons aborder certaines d'entre-elles.

1. Le système nerveux ne se prête pas à l'abord thérapeutique par cellules souches.

Comme on a pu l'observer, chez l'animal, les résultats bien qu'encourageants, ne permettent que de limiter l'atteinte et en ralentir l'issue. En comparaison, dans d'autres spécialités, on peut totalement remplacer un tissu manquant avec les cellules souches. Ce n'est simplement pas possible avec le système nerveux qui, contrairement à la peau par exemple, ne représente pas une simple juxtaposition de cellules identiques comme l'est la peau. Le système nerveux est fait de 2500 types de cellules différentes avec des fonctions spécifiques, l'ensemble représentant des milliards de cellules organisées dans l'espace de façon très complexe ET, pour les cellules nerveuses, incapables de se diviser. Ainsi même un ou deux milliers de cellules



souches introduites dans le système nerveux ne sauraient pas où aller et en quel type cellulaire se différencier pour suppléer la fonction manquante.

2. Le mécanisme pathogène de la SLA n'est pas spontanément favorable à des cellules souches.

Le mécanisme actuellement de plus en plus admis de la maladie est la propagation d'une protéine toxique, la SOD1 misfoldée. Cette protéine pourra donc se propager à de nouvelles cellules introduites dans le système nerveux comme elle le fait pour toutes les autres cellules qui s'y trouvent déjà. Nous savons que les cellules environnant les neurones acquièrent des propriétés toxiques pour les neurones. Qu'est-ce qui les empêchera d'agir de la même façon envers les cellules souches injectées ? Ainsi, nous voyons que dans le meilleur des cas les cellules souches pourraient contribuer à ralentir la maladie mais pas à la guérir, et c'est exactement ce qui a été observé avec les modèles animaux. Une des solutions potentielles à cette difficulté serait de produire des cellules qui seraient résistantes au processus toxique ou pathogène, mais, si ceci est une voie de recherche actuelle, cet aspect n'est pas encore résolu.

3. Les études chez l'homme n'ont pas tenu compte des résultats des modèles animaux.

Ce constat est tristement surprenant mais particulièrement marquant quand on analyse la littérature scientifique. La première étude chez l'homme, faite par Mazzini en Italie (sans déclaration réglementaire aux autorités de santé) en 2003 a consisté à injecter des cellules souches dans la moelle épinière des malades, alors que la première expérimentation animale d'injection de cellules souches dans la moelle a été publiée en 2007 ! Alors que chez l'animal les injections intrathécales ont montré un effet qui semble intéressant, sur les 14 études faites chez l'homme seules 3 ont été réalisées en intrathécal. Bien plus, deux travaux chez l'homme ont porté chez des injections dans le cerveau, modalité jamais utilisée sur l'animal. Il est très surprenant que ces études dites scientifiques aient été validées par des comités d'éthique.

4. Les études chez l'homme jusqu'à présent n'ont jamais rempli les critères permettant de conclure à un effet.

Toutes les études à ce jour ont été réalisées en ouvert. C'est-à-dire qu'aucun groupe placebo n'a été constitué. Malgré cela, plusieurs de ces travaux concluent à un effet clinique qui semble encourageant... Ce qui n'est pas sérieux, voire malhonnête. Redisons-le, une étude qui veut définir un effet thérapeutique doit comporter un groupe de référence, le groupe placebo. Ce groupe nous permet de répondre à deux questions importantes : le médicament est-il efficace ? En effet, la seule impression du médecin ou du patient ne peut servir de preuve objective ; le médicament aggrave-t-il la maladie ? Et sans le placebo, impossible de le savoir. Or ce cas de figure est fréquent.

Actuellement, sept études dans le monde sont en train de recruter pour évaluer les cellules souches. Seules deux comportent un groupe placebo et pourront donner des résultats clairs sur l'intérêt de cette approche dans la maladie grâce à une méthodologie de qualité.

L'une d'entre-elles, en Espagne, a débuté en 2014 et utilise des cellules souches injectées par voie intraveineuse. 40 patients, 10 par groupe de traitement (3 doses et placebo) sont traités et suivis sur 6 mois en double aveugle puis ensuite l'étude continuera en ouvert, c'est-à-dire que les personnes du groupe placebo recevront les cellules souches à leur tour. Le suivi de tous ces patients durera 36 mois.

L'autre, aux USA, l'étude NurOwn, utilise des cellules souches stimulées pour sécréter des facteurs neurotrophiques, espérant ainsi amener un support de survie aux cellules sur place. Ces cellules seront injectées en intrathécal à 100 patients à raison de 3 injections à 2 mois d'intervalle et les sujets seront suivis sur 6 mois. Un groupe placebo est constitué en parallèle de 100 autres personnes qui reçoivent une injection du liquide de dilution des cellules. Seules ces deux études permettront de conclure clairement. Les patients et familles nous demandent souvent si la France va participer à ces études. Ce ne sont pas les pays ni les services de Neurologie qui décident de cela, mais l'organisateur de l'étude. Donc la réponse est hélas non car ces deux études ne se font que dans les pays organisateurs. Si ces études sont positives, il est clair qu'il sera important de réaliser une étude de confirmation qui en général inclut beaucoup plus de patients et devient ainsi internationale.

5. Pourquoi plusieurs groupes/laboratoires annoncent-ils des résultats positifs sur internet ?

Il faut clarifier cet aspect pour tous : de nombreux groupes entendent profiter de la crédulité des personnes et de leur désespoir face à la maladie, certains malades étant en effet prêts à tout. Beaucoup de « recherches » citées sur internet sont payantes. Il faut redire que toute recherche doit être **validée par un comité d'éthique ET se doit d'être gratuite** pour ceux qui y participent. A ce jour, aucune étude avec les cellules souches n'a donné de résultat positif donc aucun groupe ou laboratoire honnête ne peut proposer ces cellules en tant que traitement. Chacun est bien entendu libre de dépenser son argent comme il lui plait **MAIS à ce jour l'intérêt du public pour les cellules souches dans le cadre de la SLA ne repose sur AUCUN argument scientifique.**

De nombreuses pistes thérapeutiques existent actuellement dans la SLA, en lien bien souvent avec ce que la recherche nous a appris ces dernières années sur le processus de la maladie. Médicaments, thérapie génique, cellules souches, les approches sont diverses et se multiplient. Il faut espérer que les résultats soient à la hauteur des attentes des patients, de leur famille et des neurologues et chercheurs engagés dans ces travaux.

LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE

Par le Pr William Camu

Nous en parlons de plus en plus souvent, mais les travaux sur le mode de propagation de la SLA selon le modèle de type prion se multiplient, même si les scientifiques ne sont pas tous d'accord, mais le sont-ils jamais, tant les conflits d'intérêt sont nombreux.

Les travaux du Pr Cashman (Vancouver, Canada) ont été particulièrement importants dans ce domaine, ainsi que ceux du Pr Julien (Québec, Canada) et du Pr Borchelt (Baltimore, USA). Ces chercheurs ont identifié la forme prionisée de la protéine SOD1, dit « misfoldée » (mis-SOD1). SOD1 est la principale protéine produite par les neurones moteurs, près de 25 % des protéines de cette cellule sont de la SOD1. Cette enzyme sert à détoxifier la cellule des radicaux libres oxygénés qu'elle transforme en eau. Ainsi, plus la cellule a une activité forte, plus elle doit produire SOD1, et dans ce contexte elle augmente son risque qu'une molécule de SOD1 se misfold. À ce jour, on ne connaît ni les conditions, ni les raisons de ce misfolding. Beaucoup de facteurs peuvent entrer en ligne de compte, internes et externes à la cellule.

MisSOD1 est une protéine différente de SOD1, elle est non fonctionnelle vis-à-vis de son activité d'enzyme détoxifiante mais elle acquiert en même temps d'autres propriétés telles qu'une résistance plus forte à la dégradation et surtout la capacité à induire le misfolding des autres SOD1. Ainsi, le taux de misSOD1 va augmenter progressivement dans la cellule qui va chercher à s'en débarrasser pour à un moment être totalement dépassée par la quantité et finir par mourir. Cette mort cellulaire va libérer misSOD1 qui va aller « infecter » d'autres cellules et ainsi le processus de type prion se propage-t-il, mettant probablement 20 à 30 ans pour finir par induire les premiers signes de la maladie.

Il était important de prouver que ce processus existait bien, que misSOD1 était bien présente dans le système nerveux des animaux et des malades. Le groupe de Cashman a publié en 2014 un travail important, montrant la présence de misSOD1 dans le système nerveux des malades porteurs de mutations SOD1, mais aussi

dans celui des patients ayant des formes non familiales. Ces données vont être discutées par d'autres équipes et très récemment, en septembre 2018, les chercheurs vont démontrer clairement que Cashman avait raison et que les autres groupes, avec des résultats négatifs, n'utilisaient pas la bonne technique. Paré et collaborateurs ont ainsi décrit les sources d'erreur et ont pu, dans le cadre d'une collaboration Canado-Suédoise, montrer que misSOD1 est présente dans tous les cas de maladie du motoneurone, sporadique ou non et avec tous les types de mutation génétique (photo ci-contre).

Très bien, mais misSOD1, si elle se transmet selon un mode de type prion doit pouvoir déclencher une SLA si on la transmet à un animal sain. Ayers et collaborateurs du groupe de Borchelt, en 2015, vont publier un travail fondamental. À partir d'une souris transgénique, porteuse d'une mutation SOD1, le modèle animal de SLA le plus utilisé, ils vont prélever le système



nerveux de l'animal, isoler misSOD1 et la marquer avec un marqueur fluorescent et ensuite injecter la solution à l'animal sain. En quelques semaines, ils observent que misSOD1 diffuse dans le système nerveux de la souris, puis elle devient malade et meurt d'une maladie du motoneurone. En travaillant sur des tranches de tissus ou sur des cellules en culture, d'autres groupes vont montrer également cette capacité de misSOD1 à induire les agrégats typiques de la maladie et la mort cellulaire. En parallèle, les suédois (P^r Andersen, communication personnelle) ont isolé ces agrégats chez la souris et les ont injectés à des souris saines. Ils montrent de même le déclenchement de la maladie chez l'animal, avec toutefois des profils évolutifs différents, montrant qu'en fonction du type de misfolding, la conséquence clinique peut varier. Ghadge et collaborateurs vont montrer, en août 2018 que l'utilisation d'anticorps dirigés contre misSOD1 pouvait améliorer significativement les paramètres de la maladie chez l'animal, soulignant ainsi une des nombreuses pistes thérapeutiques.

Les pistes thérapeutiques sont nombreuses en effet, car pour agir sur le processus il existe beaucoup de voies :

1. Blocage de l'expression du gène SOD1 :

En bloquant le gène, on limite par définition les possibilités ultérieures de misfolding et à l'aide vecteurs viraux, l'équipe de Kaspar a montré que l'injection dès la naissance à l'animal transgénique pouvait empêcher totalement le déclenchement de la maladie. D'où l'espoir issu de la thérapie génique qui tarde un peu à se mettre en place, car les étapes administratives sont lourdes. Mais d'autres possibilités d'administration existent en particulier les oligo antisens, dont nous parlons au chapitre thérapeutique de cette Accolade.

2. Limitation de l'expression protéique :

En agissant sur les ARN messagers ou à l'aide d'ARN interférentiels, il est possible comme précédemment en limitant la production de SOD1 et limiter celle de misSOD1.

3. Améliorer les processus d'élimination de misSOD1 :

En effet, la cellule est, à un moment, dépassée par la quantité de protéines à éliminer. Les systèmes d'élimination, de dégradation, des composants de l'organisme sont dénommés sous le terme global d'autophagie.

Récemment, Iyer et collaborateurs, octobre 2018, ont montré que C9ORF72 était une protéine importante de l'autophagie. Les mutations du gène C9ORF72 sont les plus fréquemment responsables des formes familiales de SLA avec ou sans démence fronto temporelle. L'induction de l'autophagie permet ainsi de limiter l'expression pathologique des mutations et de leur conséquence, le misfolding. Beaucoup de groupes dont certains ont présenté leurs travaux aux JR4, journées de recherche des centres SLA d'octobre 2018 (en particulier le groupe du D^r Kabashi à Paris et celui du D^r Sellier à Strasbourg), ont des résultats allant dans le même sens. Cette autophagie peut être induite par de nombreuses molécules dont certaines sont des médicaments connus, qu'il serait intéressant d'étudier dans la maladie. L'un d'entre eux, la rapamycine, fait l'objet d'un essai actuellement.

4. Bloquer misSOD1 directement à l'aide d'anticorps :

Cette approche, nous l'avons dit plus haut, a amené des résultats encourageants chez l'animal et est explorée par plusieurs groupes et laboratoires.

L'importance de cette découverte du rôle de misSOD1 est majeure pour de nombreuses raisons. Tout d'abord elle nous explique au moins en partie pourquoi tant de nos patients sont des sportifs ou des personnes avec une activité physique importante : ils fabriquent plus de SOD1 que la moyenne, donc augmentent leur risque de misfolding.

Dans le même temps, cela permet de mieux comprendre le rôle de l'environnement puisque les facteurs d'exposition déjà décrits dans la SLA que sont la toxine BMAA, les pesticides, les métaux lourds, etc., sont autant de facteurs à même de modifier l'expression ou la synthèse protéique et donc de faciliter le misfolding de SOD1. Surtout, cela ouvre des perspectives larges de traitement. Si misSOD1 est bien la cause commune de toutes les SLA, il deviendrait alors possible d'avoir un traitement global pour tous les patients.

Maintenant que nous avons une cible précise pour un mécanisme pathogène, il devient possible de développer des stratégies précises pour attaquer cette cible et pouvoir la détruire. Nous sommes plus que jamais dans l'ère thérapeutique de la SLA, même s'il va falloir hélas encore un peu de temps pour mettre tout cela en pratique clinique et pour valider l'effet des différentes approches.

NOUVEAUTÉ : LE RADICUT® *

Source FILSLAN - Filière SLA

Au printemps 2017, le laboratoire Mitsubishi Tanabe (MT) Pharma a obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) américaine une autorisation d'utilisation du Radicava dans le traitement de la SLA, suite à la communication, en juin 2016, des résultats d'une étude menée pendant 6 mois sur une population de 184 patients recrutés selon des critères d'inclusion sélectionnant des sujets à un stade précoce sans déficit respiratoire, et montrant sur 24 semaines une faible, quoique statistiquement significative, inflexion de la pente évolutive du score fonctionnel ALSFRS-R (échelle de 12 items cotés de 4 à 0, score maximum 48) chez les patients traités, tenant sous silence l'évolution des fonctions respiratoires et n'objectivant pas d'amélioration de survie à plus long terme (résultats montrant une perte de 5,1 points du score à 6 mois de traitement comparés à une perte de 7,5 points pour les patients sous placebo).

Jusqu'à présent, ce médicament était autorisé uniquement au Japon, commercialisé par MT Pharma (sous le nom de Radicut), en ampoule ou en poche, dans l'indication de suites d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Un dossier d'autorisation pour l'Europe a été déposé par Mitsubishi Tanabe Pharma auprès de l'European Medical Agency (EMA) en juin 2018. Dans l'attente de réponse, l'Agence Française de Sécurité du Médicament (ANSM) a mis en place une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Qu'est ce que Le Radicut® ?

La molécule active est l'Edaravone à action dite « anti-oxydante », c'est-à-dire permettant l'épuration de radicaux libres toxiques sur l'ensemble des cellules de l'organisme.

De nombreuses publications scientifiques ont indiqué que des radicaux libres, comme le radical hydroxyle (OH), jouent un rôle d'agent causal majeur dans le développement de lésions cérébrales résultant de l'ischémie (dé-

faut d'apport d'oxygène par arrêt circulatoire). Pendant l'ischémie ou l'ischémie-reperfusion, l'hyperactivité du système métabolique de l'acide arachidonique, etc. stimule la production de radicaux libres. Ces radicaux libres peroxydent les acides gras insaturés des lipides de la membrane cellulaire, ce qui entraîne des lésions de celle-ci et induit un dysfonctionnement cérébral. C'est pourquoi ce médicament qui élimine les radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique, empêchant ainsi l'effet oxydant néfaste sur les cellules du cerveau (cellules endothéliales vasculaires/cellules nerveuses), a été développé au Japon pour lutter contre les séquelles des accidents vasculaires cérébraux (AVC) en protégeant le cerveau en cas d'AVC ischémique aigu en exerçant ses effets inhibiteurs contre le développement et la progression du trouble vasculaire cérébral ischémique, tel que l'œdème cérébral, l'infarctus cérébral, et la mort neuronale retardée.

Bien que les causes moléculaires du développement et de la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) soient actuellement plutôt rapportées à des mécanismes de mort cellulaire induits par accumulations de protéines anormales (mécanismes de type prion-like), un lien possible avec le stress oxydatif causé par les radicaux libres reste admis. Dans cette hypothèse, ce produit agirait sur la progression de la maladie en exerçant ses effets inhibiteurs sur le développement des effets oxydants néfastes sur les cellules nerveuses.

Études cliniques menées

Dans la SLA, le Radicut® n'a pas été évalué dans une étude pouvant clarifier son effet sur la survie.

Un essai comparatif à double insu contrôlé contre placebo (2^{ème} étude de confirmation) a été réalisé. Lors de l'administration par voie intraveineuse (IV) d'une dose de 60 mg d'Edaravone ou de placebo chez des patients souffrant de SLA (SLA « définie » ou « probable » selon les critères diagnostiques d'El Escorial et les critères

* Edavarone

révisés d'Airlie House pour la SLA, classés grades 1 ou 2 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon), avec une capacité vitale forcée (% CVF) d'au moins 80 % et une durée de maladie jusqu'à 2 ans, en 6 cycles de traitement, les changements moyens par rapport à la valeur de départ en utilisant l'échelle ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale - revisited) comme critère d'évaluation principal, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement (respectivement - 7,50 ± 0,66 pour le groupe placebo et - 5,01 ± 0,64 pour le groupe traité).

Une 1^{ère} étude incluant aussi des patients à un stade « probable étayée par des examens paracliniques », une Capacité Vitale Forcée (CVF) > 70 % et 3 ans d'évolution avait préalablement donné des résultats en faveur de l'efficacité sur la diminution de dégradation du score ALSFRS-R mais à la limite de la significativité statistique.

Une 3^{ème} étude incluant des patients plus avancés (de grade 3 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon) s'est avérée négative.

En pratique, comment bénéficier de l'Edaravone ?

Seuls les médecins neurologues hospitaliers peuvent prescrire après avoir fait une demande nominale auprès de l'ANSM et que celle-ci soit accordée.

L'autorisation d'initiation tient compte de critères restrictifs d'utilisation justifiés par les résultats des études réalisées qui n'ont montré un effet positif, pour le critère de jugement principal utilisé, que sur la population incluse dans la 2^{ème} étude de validation, c'est-à-dire à un stade précoce de SLA.

Les critères restrictifs d'initiation sont :

- une évolution de la maladie < à 2 ans,
- une CVF ≥ 80% de la valeur théorique,
- aucun item de l'échelle ALSFRS-R quantifié à un score < 2.

Le traitement consiste en cures successives de 10 jours de 60 mg de Radicut® par jour en perfusion de 1 heure. La 1^{ère} série de perfusions est à faire sous surveillance sur un site hospitalier, les suivantes peuvent être faites au domicile par prestataire agréé, en lien avec le prescripteur.

Le suivi est rapproché les 3 premiers mois : bilan et visite à M1, M2 et M3 pour renouvellement, puis bilan et visite à 3 mois : M6, puis bilan et visite à 6 mois : M12 etc... Les bilans biologiques doivent être programmés convenablement pour permettre de renseigner les fiches de suivi pour demande de renouvellement.

Tout évènement indésirable est à déclarer dans les plus brefs délais par le prescripteur sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.fr, « Déclarer un effet indésirable »). Le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec Radicut®. Il est destinataire (via Mitsubishi Tanabe Pharma Europe) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

EN SAVOIR PLUS...

Pour toutes informations complémentaires, consultez le site www.portail-sla.fr et parlez-en avec votre neurologue.



PARTICIPATION À L'ÉTUDE

L'INFORMATION À LA PARENTÈLE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE / DÉMENCE FRONTO-TEMPORALE (C9ORF72)

Dans le cadre d'une étude de recherche clinique portant sur la circulation de l'information génétique de la Sclérose Latérale Amyotrophique / Démence Fronto-Temporale (C9ORF72), le Pr Alexandra Durr, le Dr Delphine Heron, le Pr Marcela Gargiulo et Juliette Hennessy de la Consultation de génétique du groupe Pitié-Salpêtrière vous invitent à répondre à un questionnaire en ligne.

Quel est l'objet de l'étude ?

Lors des consultations de génétique, les questions suivantes sont posées par les familles : Doit-on informer les membres de la famille du risque qu'ils encourent ? À quel âge doit-on le faire ? Qui doit le faire ? Quels mots pour le dire ? Doit-on informer les enfants et comment ? Peut-on avoir recours au diagnostic prénatal et préimplantatoire ?

Grâce au financement de l'agence de Biomédecine, un projet de recherche pour les maladies génétiques héréditaires neurologiques et neuromusculaires dont la Sclérose Latérale Amyotrophique / Démence Fronto-Temporale (C9ORF72) a été élaboré. L'ARSLA a participé à l'élaboration de ce questionnaire. Les résultats de cette étude permettront d'améliorer le conseil génétique et l'accompagnement des familles concernées par la Sclérose Latérale Amyotrophique / Démence Fronto-Temporale (C9ORF72).

À qui s'adresse l'étude ?

Ce questionnaire en ligne s'adresse à tous les membres d'une famille concernée par la Sclérose Latérale Amyotrophique / Démence Fronto-Temporale (C9ORF72), dès lors qu'ils ont plus de 18 ans.

Ce questionnaire s'adresse notamment aux personnes :

- atteintes par la Sclérose Latérale Amyotrophique / Démence Fronto-Temporale (C9ORF72),
- à risque d'être porteuses du gène muté,
- porteuses du gène muté sans signe de la maladie,
- non porteuses du gène muté mais ayant des membres de la famille porteurs,
- conjoint(e) d'une personne à risque,
- conjoint(e) d'une personne porteuse du gène sans signe de la maladie,
- conjoint(e) d'une personne atteinte de la maladie.

Comment y participer ?

Ce questionnaire est en ligne. Pour y répondre, vous pouvez utiliser le lien ci-contre.

Vous pouvez le taper dans la barre d'adresse de votre navigateur internet ou celle de votre tablette numérique et le questionnaire apparaîtra.

Ce questionnaire interactif permet d'anonymiser votre identité. Votre nom ainsi que vos informations électroniques ne sont ni demandés, ni enregistrés.

En quoi votre participation est essentielle ?

Votre avis est précieux. Il nous permettra de rendre compte de vos ressentis, vos idées, vos réflexions. Toute réponse est intéressante et essentielle. Vous êtes les premiers concernés par la maladie et sans votre opinion, rien n'est possible.

En répondant à ce questionnaire, en quelques minutes, vous participez à la mise en place d'une meilleure prise en charge pour vous, vos proches et tous ceux concernés par la Sclérose Latérale Amyotrophique / Démence Fronto-Temporale (C9ORF72).

Vous êtes les acteurs principaux et sans vous, la recherche ne peut avancer.



EN SAVOIR PLUS...

Pour toute information supplémentaire, vous pouvez contacter la psychologue en charge de l'étude : **Juliette Hennessy** au **01 57 27 46 69** ou par mail : juliette.hennessy@icm-institute.org



Pour répondre au questionnaire :

<https://redcap-icm.icm-institute.org/surveys/?s=A3TDYN3WLW>

RETOUR SUR LES JOURNÉES DE LA RECHERCHE FILSLAN / ARSLA

L'objectif de ces Journées est de réunir les acteurs de la recherche institutionnelle thématisée sur le neurone moteur et les acteurs cliniciens/chercheurs des Centres de Compétence et de Recours SLA, en vue d'inciter et d'identifier des thèmes et des projets de recherche translationnelle collaboratifs et interactifs. Ces journées se veulent un moment d'échange et de rencontre, et tentent de jouer un rôle de catalyseur dans l'initiation de nouvelles collaborations et de nouveaux projets.



La Filière FILSLAN et l'ARSLA souhaitent dans cette optique, contribuer à améliorer la reconnaissance de ce thème de recherche au niveau national et une meilleure identification des communautés de chercheurs et de cliniciens - chercheurs qui s'y consacrent.

Tous les domaines de recherche y sont abordés :

- la génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur,
- physiopathologie des maladies du neurone moteur,
- les cellules souches,
- les biomarqueurs.

Ces journées ont été ouvertes en présence de mesdames Anne Paoletti (Directrice Scientifique Secteur Biologie Santé, DGR), et Sylvie Escalon (Cheffe de Projet Maladies Rares DGOS) qui ont confirmé le pilotage interministériel du Plan Maladies Rares 3. Elles ont salué la qualité de ces journées qui s'inscrivent entièrement dans les missions des filières définies par le PMR3.

Ce dossier spécial présente un résumé des projets de recherche présentés.

Les projets ayant bénéficié d'un soutien financier de l'ARSLA sont indiqués par le symbole



GÉNÉTIQUE ET MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

PROJET 1

L'INFLAMMATION DANS LA PROGRESSION DE LA SLA



Boillée S., INSERM U1127, UMR CNRS 7225, Sorbonne Université – Paris.

Dans la SLA, les motoneurons sont les cellules qui dégénèrent menant aux symptômes de la maladie mais, les cellules dans l'environnement des motoneurons participent activement à leur déclin indiquant que la SLA est une maladie cellulaire non-autonome. Les données de la littérature se référant à ce mécanisme s'appuient sur les modèles exprimant la SOD1 mutée et ont permis de mettre en évidence que les cellules microgliales, macrophages du système nerveux central étaient impliquées dans la progression de la maladie. Cependant, même si la neurotoxicité des cellules microgliales/ macrophages peut être liée

à leur expression de la SOD1 mutée, ces cellules réagissent à la mort neuronale dans tous les contextes, incluant les cas sporadiques de SLA. Ainsi des études récentes ont révélé des régulations transcriptomiques ou protéiques particulières dans les monocytes d'individus atteints de SLA. À l'influence des cellules myéloïdes (monocytes / macrophages / cellules microgliales) s'ajoute l'implication du système immunitaire acquis par l'intermédiaire des lymphocytes T CD4 qui pourraient être utilisés comme biomarqueurs de l'évolution de la maladie. Plus récemment, les fonctions de nouveaux gènes causant la SLA (incluant le gène le plus répandu C9ORF72) ont montré un lien étroit entre causes génétiques de la SLA et système immunitaire.

PROJET 2

CARACTÉRISATION D'UN NOUVEAU MODÈLE FUS ZEBRAFISH POUR L'ÉTUDE DU SPECTRE ALS-DFT

Bourefis A.R., Institut du Cerveau et de la Moëlle, U1127 – Paris.

FUS est une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence frontotemporale (DFT). L'objectif de ce travail est de caractériser un nouveau modèle de poisson zèbre FUS pour étudier le spectre ALS-DFT.

Pour cela, l'équipe a commencé à évaluer les phénotypes possibles dans une nouvelle lignée de mutants FUS du poisson zèbre non définie. Elle montre que les mutants de délétion homozygote FUS ont un déficit de survie par rapport aux types sauvages et aux mutants hétérozygotes FUS. Elle remarque également que la mutation du FUS conduit à un phénotype moteur sévère, les mutants homozygotes étant incapables de nager efficacement, que ce soit dans la locomotion

induite par un stimulus ou dans des tests de locomotion spontanés. Pour mieux caractériser ce phénotype, l'équipe a examiné la morphologie du motoneurone et découvert que la mutation du FUS entraînait une réduction des axones. Elle a également observé que la mutation affecte la structure musculaire des embryons et a un effet sur la formation de la jonction neuromusculaire.

Pour définir la relation entre ces protéines, l'équipe développe et caractérise actuellement des lignées mutantes de délétion de FUS et de TDP-43 en utilisant la technologie CRISPR / Cas9 afin de déterminer les caractéristiques phénotypiques associées à la perte de fonction de ces facteurs. Elle croisera ensuite ces animaux avec des lignées de poisson-zèbre transgénique TAU mutantes. Ces nouveaux modèles de poisson-zèbre permettront de mieux comprendre les mécanismes pathogènes de la SLA-DFT.

PROJET 3

MÉCANISMES SYNERGIQUES DE GAIN ET DE PERTE DE FONCTION DE C9ORF72



De Calbiac H., IMAGINE Institute, UMR-1163 INSERM et Université Paris Descartes, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades – Paris.

La SLA a un apport génétique majeur, l'anomalie génétique la plus commune étant l'expansion répétée des hexanucléotides (HRE) du GGGGCC dans le premier intron du gène C9ORF72 (20 à 50% des cas). Les mécanismes proposés concernant le pouvoir pathogène de la mutation C9ORF72 sont la perte et le gain de fonction, y compris une expression réduite de C9ORF72 chez les patients ALS-FTD et l'agrégation de DPR dues à la traduction de HRE. L'une des hypothèses concernant le rôle de C9ORF72 serait un rôle dans l'autophagie qui serait également lié à d'autres gènes causant la SLA, tels que p62 / SQSTM1, VCP, UBQLN2, OPTN et TBK.

Pour étudier les mécanismes pathogènes induits par la mutation C9ORF72, l'équipe a développé pour la première fois un modèle de vertébré combinant gain et

perte de fonction par l'expression concomitante de DPR et d'abattement de l'orthologue de poisson zèbre de C9ORF72. Elle démontre que la perte de fonction de C9ORF72 est essentielle pour déclencher l'accumulation de DPR, entraînant une dégénérescence et une paralysie des motoneurones. L'induction de l'autophagie chimique avec de la rapamycine a permis de réduire le déficit moteur en raison de la toxicité du DPR synergique C9ORF72 et de la perte de fonction. L'inhibition de la caspase 9 dans une lignée transgénique de poisson zèbre empêche ces caractéristiques motrices de mettre en évidence la diaphonie entre l'autophagie et l'apoptose dans la dégénérescence des motoneurones. Tous ces résultats confirment le rôle de C9ORF72 dans l'autophagie et indiquent que gain et perte de fonction agissent dans des mécanismes pathogènes communs pour synergiser la pathogénicité de C9ORF72 HRE, et doivent être traités pour traiter avec succès la SLA et la FTD.

PROJET 4

MÉCANISME DE TRADUCTION DES RÉPÉTITIONS G₄C₂ DANS LE GÈNE C9ORF72 ET IMPLICATION DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE



Boivin M., Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 - Illkirch-Graffenstaden

La première cause de SLA est une expansion de répétitions G₄C₂ dans le gène C9ORF72 [1]. Ces répétitions sont pathogéniques par plusieurs mécanismes, dont une diminution d'expression de la protéine C9ORF72, et une traduction de ces répétitions en protéines composées de dipeptides répétés (DPR) par un mécanisme encore mal connu, la traduction non-ATG associée aux répétitions (« RAN »). Trois protéines DPR, nommées polyGlycine-Alanine, polyGlycine-Proline et polyGlycine-Arginine (polyGA, polyGP et polyGR) sont issues de la traduction des ARN sens G₄C₂. De même, trois protéines, polyProline-Alanine, polyProline-Glycine et polyProline-Arginine (polyPA, polyPG et polyPR) sont issues de l'ARN anti-sens C₄G₂.

Les résultats montrent que les répétitions G₄C₂ sont traduites principalement en polyGA et plus faiblement en polyGR. Concernant l'ARN anti-sens, les répétitions C₄G₂ sont traduites principalement en polyPG. Les protéines polyGA et polyPG (ou GP) sont les deux protéines DPR retrouvées majoritairement chez les patients.

L'équipe a alors montré que l'initiation de la traduction de la protéine polyGA débute par un codon d'initiation non-canonique et faible CUG situé avant les répétitions G₄C₂. Au contraire, les répétitions anti-sens C₄G₂ sont traduites en polyPG par l'utilisation d'un codon d'initiation canonique AUG, mais situé dans une mauvaise séquence (Kozac). Du fait de ces séquences non-optimales (CUG, Kozac faible...), les protéines polyGA et polyPG sont faiblement exprimées et peu toxiques car dégradées par autophagie. De façon intéressante, les répétitions G₄C₂ inhibent l'expression de la protéine C9ORF72 impliquée dans l'autophagie, et les résultats montrent que l'absence de protéine C9ORF72 conduit à une autophagie sous optimale qui conduit à l'accumulation des protéines polyGA et polyPG les rendant ainsi toxiques.

Ces données suggèrent un mécanisme en deux étapes où une diminution de la protéine C9ORF72 favorise l'accumulation et la toxicité de protéines DPR traduites de façon non-optimales à partir des répétitions G₄C₂.

PROJET 5

DYSFONCTION MITOCHONDRIALE ET ATTEINTE DU MOTONEURONE : CAUSE OU CONSÉQUENCE

Genin E.C., Université Côte d'Azur, INSERM, CNRS, IRCAN, CHU de Nice.

L'équipe a fourni la preuve génétique qu'un dysfonctionnement mitochondrial peut être à l'origine de la dégénérescence des motoneurones en analysant une famille avec une myopathie mitochondriale associée à une atteinte des motoneurones et à un déclin cognitif évoquant une démence frontotemporale (DFT). Elle a identifié une mutation faux-sens (p.Ser59Leu) dans le gène CHCHD10 codant pour une protéine mitochondriale. La coexistence d'une atteinte des motoneurones et d'une DFT chez des patients atteints de maladie mitochondriale a conduit à analyser CHCHD10 dans une cohorte d'individus présentant un phénotype de sclérose latérale amyotrophique avec démence frontotemporale (SLA-DFT).

Rapidement, plusieurs équipes ont rapporté des mutations dans CHCHD10 chez des patients atteints de SLA-DFT et de SLA pure familiale ou sporadique. L'équipe a également montré que CHCHD10 est une protéine

mitochondriale associée au complexe MICOS impliqué dans le maintien des crêtes mitochondriales. Le désassemblage de MICOS dans les fibroblastes de patients porteurs de l'allèle mutant CHCHD10S59L entraîne une perte des crêtes mitochondriales, une désorganisation des nucléoïdes et un défaut dans l'apoptose dépendante de la voie des caspases. Afin de comprendre comment les mutations de CHCHD10 conduisent à la mort des motoneurones, l'équipe a généré un modèle murin et des iPSCs à partir de fibroblastes de patients porteurs de la même mutation. L'analyse des souris montre un déficit pondéral à partir de l'âge de 3 mois et une survie ne dépassant pas l'âge de 1 an pour les mâles et les femelles. Les animaux développent une myopathie mitochondriale qui présente des similitudes avec le phénotype retrouvé dans la famille initiale. L'analyse d'anomalies neuromusculaires chez les animaux et des motoneurones différenciés à partir des iPSCs est un élément fondamental pour déterminer comment une dysfonction mitochondriale peut entraîner une atteinte du motoneurone.

PROJET 6

MODULATION DE L'ACTIVATION IMMUNITAIRE INNÉE DANS C9ORF72-FTLD / SLA

Latouche M., Brain and spine Institute (ICM).

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est associée à la dégénérescence lobaire frontotemporale (FTLD), une autre maladie neurogénérative caractérisée par une atrophie des lobes corticaux frontal et temporal provoquant des troubles cognitifs et comportementaux chez les patients. Un réel continuum existe entre ces deux pathologies, d'un point de vue clinique, neuropathologique et moléculaire. Les mutations du gène C9ORF72 sont la cause la plus courante de formes familiales de SLA (40%), de FTLD-ALS (76%) et de FTLD (25%). Les mutations correspondent à une expansion de répétition non codante G₄C₂ hétérozygote conduisant à la formation de foyers d'ARN et à l'agrégation de dipeptides répétés (DPR). De plus, l'expansion inhibe la transcription d'un ARNm C9ORF72 complet provoquant une haploinsuffisance protéique pouvant contribuer à la pathologie. La fonction de la protéine

C9ORF72, bien que largement inconnue, semble être liée à l'immunité innée. Ceci suggère une contribution importante de la neuroinflammation dans la maladie. De plus, l'immunité innée peut être activée par certains agrégats de protéines (comme les agrégats de α et d' α -synucléine dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, respectivement). Dans C9ORF72, la FTLD-ALS ainsi que la plupart des formes de FTD (60%) et de SLA (90%) de la protéine TDP-43 sont présentes et participent au processus neuropathologique. Le projet vise à déterminer l'implication de l'immunité innée dans la FTLD-SLA causée par les mutations de C9ORF72. Par conséquent, nous étudions in vitro et in vivo quelles voies inflammatoires sont activées dans la microglie dans C9ORF72-FTLD / SLA et comment la microglie nulle C9ORF72 répond aux modulateurs de l'activation immunitaire innée tels que les agrégats de TDP-43.

PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

PROJET 1

EXCITABILITÉ ET VULNÉRABILITÉ DES MOTONEURONES DANS LA SLA

Zytnicki D., [CNRS UMR 8119 - Université Paris Descartes - Paris.](#)

L'excitotoxicité glutamatergique est souvent considérée comme une des causes de la dégénérescence des motoneurones dans la SLA. Selon cette hypothèse, l'excitotoxicité proviendrait à la fois d'une activation excessive des circuits excitateurs et d'une augmentation de l'excitabilité intrinsèque des motoneurones.

L'effet bénéfique pour les patients du Riluzole, qui a un effet « antiglutamatergique » et qui bloque le courant sodique persistant des motoneurones, renforce cette hypothèse. Toutefois, des données électrophysiologiques récentes obtenues sur des modèles animaux ou cellulaires questionnent cette hypothèse. De nouvelles pistes de travail sont en cours.

PROJET 2

EXCITABILITÉ EXTRINSÈQUE ET INTRINSÈQUE DES MOTONEURONES DANS DES MODÈLES DE SOURIS DE LA SLA

Manuel M., [Centre de Neurophysique, Physiologie et Pathologie, Université Paris Descartes, CNRS UMR 8119 - Paris.](#)

Il a été suggéré que l'hyperexcitabilité contribue à la dégénérescence des motoneurones dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Si tel est le cas, et étant donné que le type physiologique d'une unité motrice détermine la susceptibilité relative de son motoneurone dans la SLA, on s'attend alors à ce que les motoneurones les plus vulnérables manifestent la plus forte hyperexcitabilité avant leur dégénération, hyperexcitabilité modérée, le cas échéant.

L'équipe a testé cette hypothèse in vivo dans deux modèles murins de SLA non apparentés en corrélant les propriétés électriques des motoneurones avec leurs types physiologiques, identifiés en fonction de leurs

propriétés contractiles de l'unité motrice. L'équipe a constaté que, loin d'être hyperexcitables, une fraction importante des motoneurones les plus vulnérables devient incapable de tirer de manière répétitive bien que leurs jonctions neuromusculaires soient toujours fonctionnelles.

Les marqueurs de maladie confirment que cette perte de fonction est un signe précoce de dégénérescence. De plus, nous avons testé la connexion monosynaptique. Il semble être affaibli chez les souris présymptomatiques. Les données électrophysiologiques et moléculaires suggèrent une désorganisation de la membrane postsynaptique qui pourrait expliquer la dégradation de la synapse.

PROJET 3

MODIFICATION DE L'EXCITABILITÉ SPINALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA



Marchand-Pauvert V., INSERM/SU/CNRS ;
Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris.

De nombreuses études ont été réalisées chez des patients pour évaluer les modifications d'excitabilité cérébrale, beaucoup moins sur la moelle épinière. Par ailleurs, de nombreuses équipes s'intéressent aux modifications d'excitabilité des motoneurons spinaux dans les modèles murins de SLA, convergeant vers le fait que les motoneurons sont hyperexcitables puis normo- et hypo-excitable au cours du développement ; l'hypoexcitabilité des motoneurons avant leur dégénérescence soulève de nombreuses questions.

Des méthodes d'électrophysiologie indirecte permettent d'étudier l'excitabilité intrinsèque des motoneurons chez l'Homme et leur réponse à divers influx synaptiques. L'équipe a appliqué ces méthodes chez des patients atteints de SLA (N=48; 8 femmes; 62,0±1,4 ans; ALSFRS-r moyen 40±0,7; 19,8±2,1 mois après les premiers symptômes) et des sujets sains appariés (N=49; 8 femmes; 61,3±1,3 ans). L'étude de la décharge de paires d'unités motrices permet d'évaluer les capacités des motoneurons à décharger de façon répétitive et donc d'évaluer leur excitabilité.

Les résultats ne révèlent aucune différence entre les groupes, ce qui confirme que les motoneurons des patients ne sont pas hyperexcitables, ayant même une tendance à l'hypoexcitabilité. Parallèlement, diverses voies réflexes spinales mettant en jeu des interneurons ont été évaluées en testant les modifications d'amplitude du réflexe H ou du PEM suite à un stimuli conditionnant permettant d'activer sélectivement des interneurons spinaux, inhibiteurs ou excitateurs, bien caractérisés.

Les résultats suggèrent que les interneurons dont l'influx majoritaire provient des récepteurs fusoriums musculaires sont particulièrement altérés chez les patients entraînant une diminution de l'inhibition spinale et une augmentation de l'excitation, favorisant ainsi la décharge des motoneurons et contribuant ainsi à une hyperexcitabilité spinale dont le site ne serait donc pas les motoneurons mais les réseaux neuronaux projetant sur les motoneurons et influençant leur excitabilité. Ces données ouvrent de nouvelles voies de recherche sur les mécanismes physiopathologiques sous-tendant la SLA.

PROJET 4

DÉTERMINATION DU RÔLE DES NEURONES MOTEURS CORTICOSPINAUX DANS LE DÉCLENCHEMENT ET LA PROGRESSION DE LA SLA

Burg T., INSERM U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg - Strasbourg.

La dégénérescence conjointe des Neurones Moteurs Corticospinaux (NMCS) et des Motoneurons Bulbaires et Spinaux (MN) permet de poser le diagnostic de SLA, et confère à la maladie un caractère particulièrement grave et létal, en comparaison aux maladies dans lesquelles une seule de ces deux populations neuronales est affectée.

De récentes études génétiques, fonctionnelles et histopathologiques menées sur les patients atteints de SLA familiale ou sporadique suggèrent un rôle potentiellement initiateur du cortex cérébral dans la SLA. Dans ce contexte, nous avons cherché à évaluer le rôle des NMCS, en tant qu'intermédiaires directs entre le cortex cérébral et la moelle épinière, dans le déclenchement et la progression de la SLA.

Pour évaluer la contribution des NMCS à la SLA, l'équipe a généré un modèle murin surexprimant un mutant du gène SOD1, condition suffisante pour modéliser la SLA,

mais dépourvu de NMCS et de connexion directe entre le cortex cérébral et la moelle épinière. Ce modèle a été obtenu en croisant les souris SOD1^{G86R} aux souris Fezf2^{-/-}, dépourvues du gène encodant FEZF2, un facteur de transcription nécessaire à la génération et la spécification des NMCS. L'équipe termine actuellement l'analyse de la survie et du comportement moteurs des souris WT/Fezf2^{+/+} ; SOD1^{G86R}/Fezf2^{+/+} ; WT/Fezf2^{-/-} et SOD1^{G86R}/Fezf2^{-/-}. Les résultats préliminaires semblent indiquer que l'absence de NMCS n'affecte ni le déclenchement, ni la progression de la maladie. De manière intéressante, l'absence de NMCS n'affecte pas non plus le développement de la spasticité typique des patients SLA et retrouvée dans le modèle SOD1^{G86R}.

L'analyse histologique des animaux WT/Fezf2^{+/+} ; SOD1^{G86R}/Fezf2^{+/+} ; WT/Fezf2^{-/-} et SOD1^{G86R}/Fezf2^{-/-} permettra de déterminer si, au cours du développement des souris Fezf2^{-/-}, d'autres structures projetant vers la moelle épinière pourraient compenser l'absence de NMCS et contribuer chez les doubles mutants au déclenchement et à la progression de la SLA.

PROJET 5

DISRUPTION DU TRAITEMENT DE L'ARN COMME MÉCANISME DANS LA TOXICITÉ DES EXOSOMES MUSCULAIRES DE LA SLA



Duguez S., Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University - Londonderry, UK.

Comme plusieurs études ont montré que la dégénérescence des motoneurones débute à la jonction neuromusculaire et que l'équipe avait déjà montré que le muscle squelettique pouvait avoir une activité de sécrétion fonctionnelle, l'équipe a émis l'hypothèse que la libération d'exosomes pourrait jouer un rôle clé dans la pathogenèse de la SLA. Les cellules musculaires de SLA cultivées présentaient une augmentation massive du contenu en exosomes (RT-qPCR et immunomarquage) et libéraient deux fois plus de protéines exosomales. Lors de biopsies musculaires en SALS, elle a observé des corps multi-vésiculaires remplis d'exosomes (augmentation de 56 % par rapport aux témoins sains). Lorsque 0,5 µg d'exosomes provenant de maladies en culture ou de cellules musculaires saines ont été ajoutés au milieu de culture de cellules musculaires saines ou de motoneurones, nous avons observé une toxicité uniquement pour les exosomes de SLA : stress musculaire et atrophie des fibres musculaires, neurites plus courts, et (3) la mort cellulaire des cellules musculaires et des motoneurones.

Comme les exosomes sont enrichis en partenaires connus du FUS et du TDP43 - des protéines impliquées dans l'agrégation de protéines dans la SLA - nous avons émis l'hypothèse que la toxicité exosomale de la SLA est induite par un mécanisme d'agrégation de protéines. Après avoir confirmé la présence de FUS dans les exosomes musculaires, elle a ajouté des exosomes musculaires aux cellules musculaires humaines exprimant les protéines FUS, TDP43 ou SOD1 marquées par Flag, et observé un stress cellulaire nettement supérieur et la mort uniquement avec une surexpression de FUS. Cela s'est accompagné d'une agrégation de FUS-Flag dans le cytosol. Le FUS est connu pour être impliqué dans le traitement de l'ARN. Lorsque des motoneurones en bonne santé ont été traités avec des exosomes de SLA, l'ARN s'est accumulé dans leurs noyaux. Fait intéressant, les myonucléats de la SLA contiennent (1) une distribution granulée de FUS et (2) une accumulation d'ARN. Pris ensemble, ces données suggèrent que les cellules musculaires de patients SLA sporadiques présentent une perturbation du mécanisme de traitement de l'ARN et que la toxicité des exosomes musculaires de la SLA pourrait être transmise par un mécanisme impliquant le FUS.

PROJET 6

MODÉLISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

Liu E., ICM- INSERM U 1127.

Dans la SLA, tandis que l'initiation de la maladie est intrinsèque aux motoneurones, la progression de la maladie implique des cellules non-neuronales environnantes. Une particularité de la SLA est la vulnérabilité du motoneurone spinal qui a son corps cellulaire dans le système nerveux central au contact des cellules microgliales tandis que l'axone moteur réside en périphérie, au contact des macrophages. Notre objectif est d'utiliser les cellules souches pluripotentes induites humaines (iPS) comme modèle afin de comprendre les rôles respectifs et synergiques des macrophages et cellules microgliales sur la dégénérescence des motoneurones atteints de SLA.

L'équipe a généré des clones de cellules iPS à partir de sujets contrôles et de patients porteurs de mutations dans l'un des trois principaux gènes responsables de la maladie (C9ORF72, SOD1, ou TARDBP). Elle a également mis en point différents protocoles afin de générer à partir des iPSc des motoneurones, des macrophages

ainsi que des cellules microgliales. Les macrophages et les cellules microgliales étant des types cellulaires très similaires, l'expression différentielle de certains marqueurs est actuellement comparée par des techniques de cytométrie en flux, immunofluorescence et qRT-PCR. Pour étudier spécifiquement les interactions d'une part entre les cellules microgliales et le soma du motoneurone et d'autre part entre les macrophages et l'axone du motoneurone, nous avons mis au point des cultures en puces microfluidiques permettant ainsi la séparation physique des trois types cellulaires dans 2 chambres et imposant une croissance axonale unidirectionnelle. Dans ces puces, on a pu observer des changements morphologiques très caractéristiques des cellules microgliales au contact des somas des motoneurones, ainsi que des macrophages au contact des axones. L'objectif maintenant est d'étudier la toxicité médiée par les cellules microgliales et macrophages porteuses de différentes mutations de la SLA, envers les motoneurones porteurs de la même mutation afin de mieux comprendre leur implication au cours de la maladie.

SESSION ARSLA

Cette session est dédiée aux projets de recherche financés par l'ARSLA, clos en 2017/2018 et ayant fait l'objet de publications scientifiques.

PROJET 1

PROTOCOLE PULSE



Devos D., CHU de Lille.

L'objectif de la présente étude est donc de déterminer les biomarqueurs cliniques, biologiques, d'imagerie, anatomopathologiques et électrophysiologiques du pronostic de survie sans événement. Il s'agit d'une étude française multicentrique prospective portant sur une cohorte de 1000 patients atteints de SLA, 100 témoins neurologiques et 100 témoins sains, des premiers signes à la fin de la maladie. Les objectifs secondaires seront notamment i) les biomarqueurs de la progression de la maladie, ii) les biomarqueurs de diagnostic par rapport aux témoins, iii) la détermination des différents endophénotypes en fonction du pronostic, des profils génétiques et des présentations cliniques initiales. Les critères d'évaluation compren-

dront notamment les présentations cliniques détaillées et prédéterminées, un examen cognitif et comportemental approfondi, l'ALSFRS-R, les tests musculaires, les paramètres respiratoires, la saturation nocturne précoce et le profil de l'apnée, le sang volumineux, le liquide céphalorachidien, les tests biologiques des urines, les analyses génétiques, séquences IRM du cerveau et de la colonne vertébrale, et tests électrophysiologiques (par exemple, électromyogramme, MUNIX, triple stimulation). Les tests invasifs sont facultatifs (c.-à-d. ponction lombaire, biopsies cutanées, biopsies musculaires). Le grand nombre de patients avec une évaluation multimodale permettra des analyses approfondies, notamment pour établir des arbres de décision et des collaborations scientifiques fructueuses.

PROJET 2

L'HOMÉOSTASIE PÉRinataLE DU CHLORURE EST MODIFIÉE DANS LES MOTONEURONS DE SOD1^{G93A}



Branchereau P., Université de Bordeaux & CNRS, INCIA, UMR 5287, 33076 Bordeaux cedex, France.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie de l'adulte caractérisée par des étiologies multifactorielles complexes. De plus en plus d'éléments de preuve indiquent que les motoneurones présentent des anomalies physiologiques bien avant l'apparition de la maladie. Les données préliminaires obtenues en laboratoire indiquent que l'homéostasie des chlorures est l'un des systèmes défectueux chez les embryons de souris SOD1^{G93A}. Il n'a pas été déterminé si l'homéostasie du chlorure est altérée chez les motoneurones vulnérables de la SLA à la naissance, où le chlorure intracellulaire devient faible.

L'équipe a émis l'hypothèse que les motoneurones avec la superoxyde dismutase 1 mutée passent à côté d'une période critique de faible concentration en chlorure à la naissance. Pour examiner la concentration

de chlorure intracellulaire, les motoneurones lombaires de souris SOD1^{G93A}, disséqués dans du liquide céphalorachidien artificiel, ont été enregistrés à l'aide d'une pince à patch perforée à la gramicidine. En parallèle, nous avons examiné l'exportateur de chlorure neuronal, KCC2, par Western blot.

Les résultats montrent que la concentration de chlorure intracellulaire, déduite du potentiel d'inversion du GABA, était deux fois plus élevée chez les souris SOD1^{G93A} que chez les témoins. Conformément aux résultats de l'électrophysiologie, on trouve une réduction de 25% de l'expression de KCC2 corroborée par une réduction de 14% de sa forme phosphorylée. On peut en conclure que l'homéostasie périnatale des chlorures est modifiée chez les motoneurones lombaires de souris SOD1^{G93A}, probablement à cause du niveau réduit de l'exportateur de chlorures KCC2.

PROJET 3

DES TDP43 PHOSPHORYLÉES ET AGRÉGÉS AVEC DES PROPRIÉTÉS DE SEMIS SONT INDUITS SUR L'EXPRESSION DE LA POLYGLUTAMINE MUTANTE HUNTINGTINE (HTT) DANS DES MODÈLES CELLULAIRES HUMAINS



Leblanc P., Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR5310, INSERM U1217, Faculté de Médecine Rockefeller, Université Claude Bernard Lyon I – Lyon.

La protéine TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) est la protéine majeure retrouvée dans les inclusions pathologiques dans les neurones moteurs et cellules de la glie chez les patients atteints de Sclérose latérale Amyotrophique (SLA) ou de Démence Fronto Temporelle associée à la SLA (DFT-SLA). De façon intéressante, différentes études passées et récentes ont montré que l'agrégation de TDP-43 n'était pas exclusivement observée chez les patients atteints de SLA ou de DFT-SLA mais pouvait être aussi retrouvée à des niveaux variables chez les personnes âgées et chez les individus atteints d'autres pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, certaines Taupathies ou synucléopathies et dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Huntington. Les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la formation ou l'élimination d'agrégats TDP-43 restent encore mal compris. Au cours d'un crible consistant à identifier des stimulateurs ou à l'inverse des supprimeurs

de l'agrégation de TDP-43, nous avons montré dans des modèles cellulaires humains que la protéine Huntingtin mutante (mHtt) induisait l'accumulation de la protéine TDP-43 ainsi que sa phosphorylation. Nous avons montré par ailleurs dans le modèle neuroblastome humain SHSY5Y que la TDP-43 phosphorylée colocalisait en partie avec les agrégats de mHtt et que les co-agrégats TDP-43-mHtt présentaient une activité de seeding caractéristique des protéines de type prion. La recherche de protéines capables de moduler négativement l'agrégation et/ou la phosphorylation de TDP-43/mHtt a permis de montrer que l'expression de la protéine phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et de la protéine prion cellulaire (PrPC) induisait une réduction du nombre et de la taille des agrégats de mHtt ainsi que l'agrégation de la forme phosphorylée de TDP-43 induite par l'expression de mHtt.

Ces résultats montrent donc l'existence de co-interactions entre protéines prion-like impliquées dans des pathologies différentes tant au niveau de la formation que de l'inhibition du processus d'agrégation.

PROJET 4

ÉLUCIDER LA FONCTION DE C9ORF72 DANS LA SLA



De Calbiac H., ICM and Imagine Institutes, UMR 1163 INSERM.

La cause génétique la plus commune de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et de la démence fronto-temporelle (DFT) est l'expansion répétée par les hexanucléotides (HRE) du GGGGCC dans la région régulatrice du gène C9ORF72. Notre équipe a montré que l'haploinsuffisance de C9ORF72 au niveau de la transcription contribuait à la pathogenèse de la maladie. Des taux de transcription réduits de C9ORF72 sont observés chez les patients ALS-DFT dans les échantillons de cerveau pathologiques et les lignées de cellules lymphoblastoïdes, comme cela a été rapporté dans des neurones dérivés de cellules souches pluripotentes inducibles obtenus chez des patients. De même, la réduction de l'expression de C9ORF72 par une approche par choc a entraîné une réduction des paramètres de survie et des déficits au niveau des projections axonales des neurones moteurs chez le poisson zèbre.

Pour déterminer si des propriétés de gain de fonction sont observées, l'équipe a exprimé des répétitions de dipeptides (DPR) observées chez des patients en raison de la traduction de HRE chez le poisson zèbre. Elle a développé pour la première fois un modèle de vertébré combinant à la fois le gain et la perte de fonction par l'expression concomitante de DPR et la destruction de l'orthologue du poisson zèbre de C9ORF72. Elle démontre que la perte de fonction de C9ORF72 est essentielle pour déclencher l'accumulation de DPR, entraînant une dégénérescence des motoneurons et une paralysie in vivo. Ces résultats indiquent que le gain et la perte de fonction agissent dans des mécanismes pathogènes communs pour synergiser la pathogénicité de C9ORF72 HRE, et qu'il faut y remédier pour traiter avec succès la SLA et la FTD.

PROJET 5

RÉGULATION DE LA CAPACITÉ MOTRICE PAR TMEM16F, UN CANAL CHLORURE EXPRIME DANS LES MOTONEURONES. QUEL IMPACT POUR LA SLA ?



Soulard C., INSERM - U1051, Montpellier, France, (2)
CHU de Nîmes, France.

Les processus pathologiques sous-jacents à la SLA sont multifactoriels. Parmi eux, l'excitabilité du motoneurone et l'homéostasie calcique constituent des participants majeurs de la progression de la SLA. Nous avons identifié que *Tmem16f*, un gène codant pour le canal chlorure activé par le calcium, est exprimé dans les motoneurones. In situ, TMEM16F a une expression très spécifique dans les motoneurones de la moelle épinière au niveau des synapses cholinergiques C-bouton recrutées lors d'un effort intense. L'analyse comportementale des souris TMEM16F^{-/-} met en évidence des déficiences motrices uniquement lors d'un effort de forte intensité. Les analyses électrophysiologiques sur des tranches de moelle épinière montrent, d'une part, que la stimulation muscarinique est plus importante sur les motoneurones à haut seuil de recrutement (FF), puis à seuil intermédiaire (FR) et ineffective sur les motoneurones à bas seuil de recrutement (S).

D'autre part, l'absence de TMEM16F augmente spécifiquement le seuil de recrutement des motoneurones FF et réduit modérément les effets excitateurs de la stimulation cholinergique. Durant la progression de la SLA, les motoneurones dégénèrent de manière ordonnée suivant leur sous-type en commençant par les FF puis les FR et enfin tardivement les S. Compte tenu du rôle de TMEM16F dans le recrutement de l'excitabilité des motoneurones FF, nous avons généré des souris SOD^{G93A} perte de fonction pour TMEM16F dont l'analyse sur l'âge d'apparition des premiers symptômes, la vitesse de progression de la maladie ou la survie est en cours. En conclusion, nos résultats démontrent que TMEM16F est un régulateur du seuil d'excitabilité des motoneurones FF et donc de la capacité locomotrice intense dont la modulation pourrait impacter significativement la progression de la SLA. La réponse à cette question repose en particulier sur des stratégies d'exploration fonctionnelle d'isoformes perte ou gain de fonction de TMEM16F.

PROJET 6

RÔLE DE FUS DANS LA DIFFÉRENCIATION DE JONCTION NEUROMUSCULAIRE POST SYNAPTIQUE



Picchiarelli G., INSERM U1118, Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de médecine - Strasbourg.

Dans les fibres musculaires innervées, les gènes de sous-unités du récepteur de l'acétylcholine (AChR) sont sélectivement exprimés dans les noyaux sous-synaptiques. Ce phénomène est médiatisé par la liaison de l'agrine neurale à son récepteur postsynaptique Lrp4, conduisant à l'activation de MuSK et du facteur de transcription Ets Erm. La pathologie de la jonction neuromusculaire (NMJ) est considérée comme un événement précoce dans la pathogenèse de la SLA. Cependant, il n'existe actuellement aucun lien direct entre les voies d'établissement des NMJ et les mutations géniques liées à la SLA. Les formes les plus graves de la SLA portent des mutations hétérozygotes du FUS.

Ici, l'équipe rapporte des défauts de morphologie NMJ dans un modèle de souris FUS-SLA knock-in. Les souris mutantes Foz homozygotes nouveau-nés présentaient principalement des anomalies NMJ postsynaptiques, tandis que les souris mutantes Fus hétérozygotes

adultes présentaient des plaques terminales neuromusculaires plus petites, qui se dénervait devant les corps cellulaires du motoneurone, ce qui correspond à un mécanisme de «dégénérescence» de la dégénérescence des motoneurones. Fait important, le FUS était enrichi en noyaux sous-synaptiques et cet enrichissement dépendait de l'innervation et était perturbé chez des souris mutantes Fus hétérozygotes. Mécaniquement, FUS s'est lié à la région promotrice des gènes de sous-unités AChR et a stimulé leur transcription. De plus, elle apporte la preuve que le FUS est nécessaire pour l'induction de l'expression de l'AChR dépendant de Erm en réponse à l'agrine neurale, et inversement, Erm était nécessaire pour que FUS stimule l'expression de l'AChR.

Ensemble, les résultats révèlent un rôle clé pour le FUS dans la régulation de l'expression sélective des gènes AChR dans les noyaux sous-synaptiques et indiquent que la toxicité intrinsèque du FUS mutant SLA dans le muscle peut contribuer à la neuronopathie motrice à la suite du décès dans le FUS-SLA.

BIOMARQUEURS ET THÉRAPIES DANS LES MALADIES DU NEURONE MOTEUR MODÉRATEURS

PROJET 1

LA CONTRIBUTION DU NEUROIMAGING À LA RECHERCHE SUR LA SLA : PATHOLOGIE PRESYMPTOMATIQUE, PROPAGATION, CHANGEMENTS EXTRA-MOTEURS, BIOMARQUEURS

Bede P., Trinity College, Dublin.

La neuro-imagerie computationnelle offre des informations inégalées sur les changements métaboliques, fonctionnels et structurels définissant le phénotype in vivo, et a considérablement contribué à notre compréhension des changements présymptomatiques, longitudinaux et associés à un génotype. Les substrats pathologiques de la dysfonction bulbaire et de l'invalidité motrice ont été mis en correspondance avec leurs représentations somatotopes dans le système moteur. La neuro-imagerie dans la SLA a également permis de caractériser les modifications extra-motrices dans les régions striatale, thalamique, cérébelleuse et fronto-temporale, ce qui corrobore l'évidence clinique crois-

sante de déficits extrapyramidaux, cognitifs et comportementaux. Des études d'imagerie longitudinale robustes et multi-points ont élucidé les schémas de propagation anatomiques et ouvert la voie à la mise au point d'indicateurs pronostiques précis. Outre la contribution académique de la neuro-imagerie à la recherche sur la SLA, un certain nombre de protocoles pratiques de diagnostic, de surveillance et de pronostic ont également été mis au point pour faciliter la prise en charge individualisée des patients. Les progrès cliniques et académiques seront illustrés par les analyses clinico-radiologiques du référentiel de neuroimagerie ALS du Trinity College de Dublin.

PROJET 2

ACCUMULATION DE SODIUM ET ALTÉRATION DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : UNE ÉTUDE EN IRM SODIUM ET IMAGERIE DE DIFFUSION

Grapperon A.M., Centre de référence des Maladies Neuromusculaires et de la SLA, APHM, CHU Timone – Marseille.

L'objectif de cette étude est de voir si l'accumulation intracérébrale de sodium chez les patients SLA suit un pattern particulier en lien avec une réorganisation du connectome.

22 patients SLA et 21 sujets sains ont eu une IRM 3T avec une séquence d'imagerie sodium, une imagerie anatomique de haute résolution et une séquence DTI. Les images quantitatives ont été générées et une analyse par voxel a été réalisée pour topographier les accumulations de sodium chez les patients par rapport aux témoins. La connectivité structurale a été évaluée en utilisant la théorie des graphes appliquée aux données du DTI, afin d'identifier les réseaux les plus connectés (Rich Club).

Le Rich Club des patients était très différent des témoins, témoignant d'une réorganisation de la connectivité cérébrale. Certains nœuds ont disparu chez les patients, comme les gyrus précentral et postcentral, et d'autres sont apparus, en particulier dans les régions pariéto-occipitales. Une accumulation de sodium chez les patients a été notée au niveau de 3 nœuds ($p < 0.01$) : les sillons péricaleux gauche et droit et le sillon central. Les résultats de connectivité sont concordants avec l'analyse de l'accumulation sodique et retrouvent une atteinte centrée sur le réseau moteur. Ces résultats sont cohérents avec un modèle de propagation du processus pathologique soutenu par l'organisation du réseau neuronal. Ils devront être confirmés par une analyse individuelle et des études longitudinales.

PROJET 3

ALTÉRATIONS DU CORDON ET DU CERVEAU SPINAUX DANS L'ATROPHIE SPINAL-MUSCULAIRE : DE CORTEX MOTEUR AUX CORNES ANTÉRIEURES

Querin G., Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris.

L'atrophie musculaire spinale (SMA) est une maladie du neurone moteur inférieur autosomique récessif (LMN). Les SMA de type III et IV sont des formes adultes présentant une faiblesse musculaire progressive proximale et symétrique progressive (1). Alors que l'AMS est largement considéré comme un syndrome pur du LMN, une atteinte cérébrale a été régulièrement rapportée dans des modèles murins de la maladie (2). L'objectif de cette étude est la caractérisation complète de la pathologie spinale et cérébrale dans les formes adultes de l'AMS à l'aide d'imagerie quantitative multimodale et d'évaluations cliniques standardisées.

25 patients adultes atteints d'un cancer du sein de type III et IV et 25 témoins sains appariés selon l'âge ont été inclus dans une étude prospective sur l'imagerie de la moelle épinière et du cerveau. Les mesures structurales de l'implication des gris (GM) et de la substance blanche (WM) et les paramètres de diffusion de l'intégrité de la MW ont été évalués à chaque niveau de la colonne cervicale. Des analyses du cerveau entier et des régions d'intérêt ont également été effectuées dans le cerveau afin d'explorer l'épaisseur corticale,

la densité GM et les modifications de la MW dans les voies. Dans le SC, une atrophie considérable des OGM a été détectée entre les niveaux vertébraux C2-C6, mais aucune pathologie de la MW n'a été identifiée, que ce soit par des paramètres structurels ou de diffusion. Dans le cerveau, aucune altération de la MW n'a été identifiée, mais la morphométrie standard à base de voxel a révélé de multiples foyers de densité accrue de GM chez les patients atteints d'AS, comparés aux témoins à $p < 0.05$. Des analyses de retour sur investissement supplémentaires ont mis en évidence une augmentation de la densité de GM chez les patients atteints d'AS du gyrus précentral droit ($p < 0.05$), ce qui correspond anatomiquement à la représentation de la main de l'homuncule moteur.

L'imagerie cérébrale dans les SMA de type III et IV confirme l'absence de dégénérescence pyramidale. L'augmentation observée de la densité GM dans le cortex moteur peut représenter une réorganisation adaptative en réponse à la dégénérescence lentement progressive du LMN- le cortex peut représenter une réorganisation adaptative en réponse à la dégénérescence lentement progressive du LMN.

PROJET 4

IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES IMPLIQUÉS DANS LE MÉCANISME DE MORT CELLULAIRE DE TYPE FERROPTOTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Rolland A.S., Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, INSERM UMR1171, CHU Lille, Centre COEN LICEND - Lille.

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la SLA, maladie neurodégénérative progressive du motoneurone, conduisant à la paralysie puis au décès. L'inclusion des patients à un stade avancé de la maladie dans des essais pharmacologiques, l'hétérogénéité clinique de la maladie, le manque de marqueurs spécifiques de progression de la maladie sont autant de freins au développement d'un médicament efficace et prometteur. Une stratification appropriée des patients en catégories pronostiques ainsi qu'un ciblage des voies de signalisation dysfonctionnant dans la SLA permettrait d'envisager des essais thérapeutiques encourageants de phase II. L'identification de marqueurs biofluidiques pronostiques, spécifique de la pathogénèse de la SLA, permettrait une avancée majeure dans le traitement de la maladie. Pour ce faire, des prélèvements plasmatiques de patients SLA issus d'une grande cohorte

de patients² ont été réalisés à 1, 6, 12 et 18 mois post-inclusion, en vue d'identifier de nouveaux marqueurs spécifiques de la SLA, reflétant l'intégrité neuronale, l'oxydation de l'ADN, la peroxydation lipidique, l'inflammation et le statut en fer. Parallèlement, les scores de l'ALSFRS ont été utilisés comme facteur prédictif clinique. Nos résultats montrent que les marqueurs d'intégrité neuronale, d'oxydation lipidique et de l'ADN aussi bien que le statut en fer à l'état basal, tous impliqués dans le processus de mort cellulaire de type ferroptotique, sont prédictifs du handicap à 18 mois. De plus, l'association de ces marqueurs biologiques avec les marqueurs cliniques permet une prévision précise et chiffrée du déclin fonctionnel. L'ensemble de nos résultats montre donc la nécessité de développer des biomarqueurs pronostiques impliqués dans la ferroptose et ce d'autant plus rapidement que des molécules chélatrices de fer et anti-ferroptotiques sont en développement, notamment pour la SLA.

PROJET 5

EFFET NEUROPROTECTEUR DU LYSAT PLAQUETTAIRE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE



Gouel F., Département de Pharmacologie médicale, INSERM UMR1171, Université de Lille, CHU de Lille.

L'incapacité de ralentir la progression de maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA) presse au développement d'approches thérapeutiques alternatives pouvant apporter neuroprotection, neurorestoration ou neurogenèse. À cette fin, notre équipe développe depuis 5 ans une nouvelle biothérapie, basée sur le potentiel neuroprotecteur des lysats plaquettaires (LP). En effet, plusieurs études ont montré le bénéfice de ces lysats en médecine régénérative [1], mais aussi dans des modèles murins d'ischémie cérébrale [2]. Nos premiers résultats in vitro montrent que les lysats plaquettaires protègent fortement les motoneurons de différentes toxines, et que cette protection implique spécifiquement la voie Akt. Ce potentiel n'est pas restreint aux neurones moteurs, les lysats protégeant aussi les neurones dopaminergiques in vitro [3]. Nous avons donc cherché à déterminer les éléments neuroprotecteurs au sein du

lysat, notamment le rôle des facteurs neurotrophiques (pNTFs) naturellement abondants dans les plaquettes. Pour ce faire, le LP a été fractionné selon la taille et le potentiel protecteur de ces fractions a été testé in vitro.

De façon surprenante, la fraction inférieure à 3 KDa protège autant que le LP et implique également spécifiquement la voie Akt. Ces résultats suggèrent que des éléments plaquettaires autres que les pNTFs sont responsables du fort potentiel de protection de la fraction 3KDa. Les propriétés du LP ont également été étudiées in vivo chez les souris SOD1^{G86R}. Les administrations ont été effectuées par ICV intermittent pour le LP dilué à 1g/L ou par voie intranasale pour la fraction 3KDa, à raison de 3 fois par semaine. Nos résultats montrent un bénéfice majeur du traitement sur l'apparition des symptômes et sur la survie des souris SOD1. L'ensemble de nos données in vitro et in vivo suggère le fort potentiel thérapeutique des lysats plaquettaires chez les patients atteints de SLA.

PROJET 6

INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DES GANGLIOSIDES COMME STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DANS DES FORMES GÉNÉTIQUES DE MALADIES DU MOTONEURONE

Darios F., [Institut du Cerveau et de la Moelle épinière.](#)

Les mutations du gène SPG11 sont responsables de la forme la plus fréquente de paraplégie spastique héréditaire à transmission autosomique récessive, mais également de formes rares de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ou de formes juvéniles de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Les symptômes moteurs observés chez les patients sont dus à une dégénérescence des motoneurons corticaux et spinaux. Il n'existe à ce jour aucun traitement permettant de prévenir ou de ralentir la progression de ces symptômes. Nous avons généré un modèle murin de cette pathologie, une souris invalidée pour le gène Spg11. Ce modèle récapitule les principaux symptômes observés chez les patients, présente une perte des motoneurons corticaux et spinaux ainsi qu'une perte de jonctions neuromusculaires et une amyotrophie. Nous avons montré que la mort neuronale est précédée par l'accumulation

dans les lysosomes de certains glycosphingolipides, les gangliosides simples (GM3, GM2, GD3 et GD2). Des études sur des modèles in vitro ont montré que les neurones dérivés de souris Spg11^{-/-} sont plus sensibles que les neurones contrôles à la toxicité induite par le glutamate et que réduire la synthèse des gangliosides a un effet neuroprotecteur dans ces conditions. De plus, en utilisant un modèle Spg11 de poisson zèbre qui présente des troubles moteurs, nous avons montré que l'inhibition de la synthèse des gangliosides par un traitement pharmacologique prévient l'accumulation de gangliosides dans le cerveau de ces animaux et améliore la nage de ces poissons-zèbre. Notre étude démontre donc qu'une diminution de la synthèse des gangliosides est une stratégie thérapeutique pour les maladies du motoneurone causées par des mutations dans le gène SPG11 [3]. D'autres études devront montrer son efficacité in vivo chez la souris Spg11.

PROJET 7

FONCTION PULMONAIRE ET SYSTÈMES DE STAGING ALS

Couratier P., [CRMRL SLA et autres maladies du neurone moteur - Limoges.](#)

Deux systèmes de staging ont récemment été validés dans la SLA, le système de staging du King's College et le système de staging fonctionnel MiToS (Milan Torino Scale). Les deux systèmes se sont révélés complémentaires et permettent une évaluation fonctionnelle rapide et fiable ainsi qu'une comparaison des modèles de traitement. Cependant, on ignore si la fonction pulmonaire a un impact ou entraîne des changements dans les stades de la SLA. Les objectifs étaient de comprendre comment la fonction pulmonaire est représentée à chaque stade des systèmes de staging de King's College et de stadification MiToS et de déterminer le degré de corrélation entre la capacité vitale (CV) et la survie pour chaque stade des deux systèmes de stadification.

Les variables suivantes ont été collectées dans une cohorte française de patients SLA: sexe, date de naissance, date du premier symptôme, date du diagnostic, site de l'apparition, ALSFRS-R, système de classification MiToS, système de classification du King's College, date ou décès ou trachéotomie, indications VNI, CVS,

CVF et SLA familiale versus sporadique. Les étapes seront déterminées pour chaque patient à partir du diagnostic et tous les trois mois par la suite. Les SVC et FVC seront également enregistrés pour chacun de ces points horaires. La détermination du stade a été évaluée deux fois par deux investigateurs distincts en aveugle sur la base du dossier électronique du patient.

559 patients SLA (sex ratio M: F 1; 2; âge moyen au moment du diagnostic: 64,3 ans; 32,7% des formes bulbaires; durée moyenne de survie 13,4 ± 12,8 mois) ont été inclus. Les liens entre Mitos et King's ont été mis en corrélation avec les SVC et FVC lors de la première évaluation et au cours de l'évolution. Selon SVC et FVC au départ, divisés en 4 sous-classes (<60%, 60-80%, 80-100% et >100%), la probabilité de changement de stade de King était plus grande que celle des Mitos entre 3 et 6 mois. de base. Des résultats similaires ont été obtenus lors de la classification initiale des patients au stade 1 de la stadification de King.

La CV au départ est un facteur pronostique prometteur pour la survie et est liée à la stadification de King's et de Mitos. La CV peut être un substitut de la progression au stade de la maladie.

PRIX JEUNE CHERCHEUR ARSLA 2018

Depuis 2015, à l'occasion des Journées de Recherche, l'ARSLA remet deux prix (d'un montant de 2500 euros chacun), saluant la qualité des travaux de deux jeunes chercheurs.

Cela fait plus de 150 ans que les chercheurs français se succèdent pour améliorer la connaissance de la maladie, trouver un traitement... En 2018, ils sont environ deux cent chercheurs français 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.

En 2018, sélectionnées par le Conseil Scientifique de l'ARSLA, les lauréates sont féminines : **Eléonore Bertin** pour ses travaux en physiopathologie et **Immacula Sanjuan-Ruiz** pour ses travaux sur FUS dont voici un résumé.

Eléonore Bertin : récepteur P2X4 de l'ATP : un acteur clé de la pathogénèse de la SLA ?

Bertin E. (1), Martinez A. (1), Fayoux A. (2), Fernagut P.O. (1), Bertrand S.S. (2), Boué-Grabot E. (1)

(1) Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neuro-dégénératives, CNRS UMR 5293 - Bordeaux. (2) Université de Bordeaux, INCIA, CNRS UMR 5287 - Bordeaux.

Les récepteurs-canaux P2X de l'ATP exprimés dans les neurones et les cellules gliales du SNC sont impliqués dans de nombreuses maladies neurodégénératives. Plusieurs travaux réalisés sur le modèle murin SOD1-G93A suggèrent l'implication des récepteurs P2X4 exprimés dans les motoneurones dans la pathogénèse de la SLA.

Afin d'établir et de préciser le rôle de P2X4 dans cette maladie, l'équipe a créé de nouvelles lignées de souris transgéniques SOD1 chez lesquelles l'expression de P2X4 a été soit supprimée (SOD1/P2X4KO) soit augmentée en surface à l'aide d'une mutation supprimant la séquence responsable de l'internalisation du récep-

teur (SOD1/P2X4KI). La suppression ainsi que la surexpression en surface de P2X4 chez ces animaux améliorent les performances motrices et prolonge la durée de vie indiquant que P2X4 joue un rôle complexe dans la progression de la SLA. L'équipe a également montré, par immunomarquage de coupes de moelle épinière de souris SOD1, que si P2X4 est faiblement exprimé uniquement dans les motoneurones spinaux durant la phase asymptomatique des souris SOD1, son expression augmente fortement dans la microglie durant la phase symptomatique. L'équipe étudie actuellement la contribution de P2X4 dans la neuroinflammation associée à la SLA chez les souris SOD1/P2X4KO et P2X4KI. Parallèlement à ces travaux, l'équipe a mis en évidence une augmentation de l'expression en surface de P2X4 dans les macrophages péritonéaux des souris SOD1 par rapport aux souris WT et ce bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Ces données extrêmement intéressantes indiquent que la détection de P2X4 dans des cellules périphériques pourrait constituer un marqueur précoce de la SLA chez l'homme. Enfin, les résultats in vitro suggèrent que l'expression de protéines SOD1 mal conformées entraîne l'augmentation de l'expression en surface de P2X4 en bloquant le mécanisme d'internalisation de P2X4.

Immacula Sanjuan-Ruiz : essai de synergie entre perte et gain de fonction de FUS entraînant une dégénération de neurone moteur

[1] Scekic-Zahirovic J, Sendscheid O, El Oussini H et al., Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss, EMBO J, 2016, 35, (1077-1097). [2] Scekic-Zahirovic J, El Oussini H et al., Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms

contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathol*, 2017, 133 (887-906). Keywords: ALS, FUS, motor neuron

FUS est une protéine de liaison à l'ARN qui régule le transport de protéines du noyau vers le cytoplasme. Des mutations du gène FUS perturbent la localisation nucléaire de sa protéine. Les mutations les plus sévères résultent en une troncation de la région C-terminale de la protéine, désormais éliminant la séquence de localisation nucléaire. L'analyse des mécanismes pathophysiologiques des FUS-SLA est compliquée par la sévère toxicité de la surexpression de FUS et des mécanismes d'autorégulation des niveaux de la protéine. À fin de surpasser ces enjeux, nous avons généré et caractérisé un modèle murin knock-in qui exprime FUS délocalisé dans le cytoplasme (1,2). Grâce à ces souris nous avons pu montrer que la complète délocalisation de FUS vers le cytoplasme, entraîne la dégénérescence des motoneurones. Contrairement, la perte totale de FUS dans le noyau n'entraîne pas la dégénérescence des motoneurones. Ces résultats montrent ainsi que la toxicité entraînée par cette forme mutée de FUS est nécessaire dans le cytoplasme. Pour déterminer si la perte nucléaire de FUS contribue à la dégénérescence des motoneurones nous avons croisé nos souris knock-in avec des souris transgéniques exprimant FUS humain sauvage. Celui-ci est capable de sauver la létalité des souris exprimant FUS cytoplasmique muté en homozygose. Des tests de comportement moteur ont révélé que l'introduction du transgène sauvage est suffisant pour totalement restaurer les déficits moteurs des souris knock-in.

Étonnamment, nous avons observé que les niveaux de FUS cytoplasmique étaient maintenus dans les souris contenant FUS sauvage humain, ce qui indique que le transgène ne modifie pas la dose de protéine mutée dans le cytoplasme. Néanmoins, les niveaux de méthylation de FUS cytoplasmique, typiques de la pathologie FUS-SLA sont complètement restaurés par le transgène humain sauvage. Ces résultats suggèrent que la perte de fonction nucléaire de FUS, induite par la mutation de nos souris knock-in, même si elle n'est pas suffisante pour induire des défauts moteurs, elle est totalement nécessaire pour que la maladie se développe. Éclaircir les mécanismes de régulation de FUS pourraient avoir d'importantes conséquences pour de potentielles stratégies thérapeutiques ciblant le gène FUS.



PNMR3

3^{ÈME} PLAN NATIONAL POUR LES MALADIES RARES, OFFICIA LISÉ EN JUILLET 2018

Par le Pr C. Desnuelle

L'ARSLA salue sa mise en place dont elle rappelait l'urgence depuis près de trois ans aux côtés de l'Alliance des maladies rares. De par ses nombreux objectifs, dont certains sont ambitieux, ce plan valide la nécessité d'une stratégie nationale. Il met clairement en lumière l'immensité des tâches qu'il reste à accomplir pour permettre aux 3 millions de Français concernés par les maladies rares un égal accès au diagnostic, à la recherche, aux traitements et dans l'accompagnement des malades et des familles.

Qu'est ce qu'une maladie rare ?

Le concept de maladie rare (7000 maladies concernées, 3 millions de personnes touchées) repose sur la définition épidémiologique statistique de prévalence donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1966 comme étant le nombre de cas d'une maladie dans une population donnée sans distinction entre les cas nouveaux et anciens. Ce terme d'épidémiologie ne doit pas être confondu avec celui d'incidence, nombre de cas de maladies qui émergent, de personnes qui sont tombées malades pendant une période donnée dans une population donnée. Autrement dit la notion d'incidence ne fait intervenir que les nouveaux cas alors que celle de prévalence fait intervenir les nouveaux et les anciens cas.

Avec une incidence de l'ordre de 2,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants - prévalence estimées autour de 7000 cas en France - la SLA fait partie des maladies rares et incluse comme telle dans le dispositif de santé national.

Les évolutions au fil des plans

Ainsi, dès le début des années 2000, puis au cours du 1^{er} PNMR (2005 - 2008), des secteurs hospitaliers se sont structurés pour une prise en charge des personnes atteintes de SLA répondant aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), ont été labellisés comme centres de référence ou de recours et perçoivent une dotation financière annuelle pour des

missions définies de prise en charge. Ils sont actuellement au nombre de 19*.

Le 2^{ème} PNMR (2011 - 2014) a vu la création de 23 Filières de Santé Nationales Maladies Rares, chargées de rassembler expertises et ressources autour de l'ensemble des actions ciblées sur un groupement de maladies rares apparentées ou de prise en charge voisine. Leurs missions sont centrées sur 3 axes : parcours de soins, recherche et formation. Le thème de la filière FILSLAN porte sur la SLA et les autres maladies du neurone moteur.

Un PNMR3 (2018 - 2022) a été officialisé en juillet dernier. Il est garant des actions entreprises notamment pour raccourcir les délais au diagnostic, améliorer les parcours sanitaires et médico-sociaux, renforcer les formations de tous les soignants concernés. Doublement porté par les Ministères des Solidarités et de la Santé et de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, il marque la volonté de mieux cibler les actions de recherche pour l'innovation thérapeutique.

5 ambitions, visant à poursuivre les actions engagées et mener une politique volontariste et solidaire

1. Permettre un diagnostic rapide pour chacun et réduire errance et impasse diagnostiques

En proposant notamment la création d'un observatoire du diagnostic, la mise en œuvre de RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire) et la construction d'un registre national.

* Retrouvez la liste complète des Centres de Référence sur notre site www.arsla.org.

2. Innover pour traiter, pour que la recherche permette l'accroissement des moyens thérapeutiques.

Le plan promeut les opportunités de traitements en soulignant l'importance de favoriser un accès rapide des malades aux innovations thérapeutiques autorisées ou en voie de l'être. Alors que pour le versant recherche et innovation des mesures nouvelles et des financements ont été annoncées, le plan reste modeste compte tenu de l'immensité des besoins.

3. Améliorer la qualité de vie et l'autonomie des personnes malades.

Le 3ème plan souhaite favoriser l'accès à l'éducation thérapeutique, porter une attention particulière à l'annonce du diagnostic et à la transition adolescent-adulte, faciliter l'inclusion dans la société des personnes atteintes de maladies rares et de leurs aidants familiaux et créer des plateformes de coordinations en Outre-Mer.

4. Communiquer et former, en favorisant le partage de la connaissance et des savoir-faire sur les maladies rares.

5. Moderniser les organisations et optimiser les financements nationaux.

Les points importants à retenir

Soulignons les volontés déclarées d'un parcours plus lisible, d'une meilleure coordination des multiples acteurs par un renforcement du rôle des filières, du partage des données pour renforcer la recherche, l'émergence et l'accès aux innovations, d'un accompagnement plus étroit des personnes atteintes de maladies rares et de leurs aidants en facilitant l'accès aux dispositifs, droits et prestations dédiés et en formant mieux les professionnels à les prendre en charge, de se joindre à une dynamique européenne en participant aux financements de programmes de recherche.

Il appartient à l'ensemble des acteurs concernés, aussi bien les personnes atteintes et leurs proches, avec bien sûr la participation du milieu associatif, qu'aux soignants, de veiller au bon déroulement des engagements formulés dans ce plan.

L'ARSLA membre du comité de suivi et de pilotage du PNMR3 sera vigilants aux moyens dédiés et au respect des différents axes.

EN SAVOIR PLUS...

Le PNMR3 est constitué de 11 axes qui se déclinent en objectifs et actions que vous pouvez retrouver en intégralité sur notre site www.arsla.org.



DE NOUVEAUX OUTILS

E-learning, à destination des professionnels

De quoi parle-t-on ?

La SLA est une maladie encore malheureusement mal connue des professionnels de santé. La Filière Nationale de Santé dédiée aux maladies du neurone moteur (FILSLAN), pilotée par le Ministère des Solidarités et de la Santé, a développé un « e-learning » ciblant les professionnels intervenants au domicile des personnes atteintes de SLA, ou dans des établissements qui les prennent en charge. Il peut aussi être utile aux aidants. L'accès est libre, illimité et gratuit.

Une formation accessible à tous

La formation se compose de 7 modules thématiques, réalisés par une équipe pluriprofessionnelle de spécialistes hospitaliers impliquée au quotidien dans la prise en charge de la SLA. Ces modules sont présentés et commentés de façon simple et compréhensible. Vous trouverez des explications sur les mécanismes de la maladie et les recherches qui sont conduites (module 1), des aspects pratiques pour faire face aux questions de troubles respiratoires, nutritionnels et comportementaux (modules 2, 3 et 4), des bases pour s'orienter dans la compensation financière et technique du handicap (module 5), pour éviter l'épuisement et pour guider dans les actions palliatives (modules 6 et 7).

Des ressources complémentaires et un quiz sont associés à chaque module pour tester sa compréhension de la formation.

Enfin, un 8^{ème} module permet aux professionnels d'obtenir un certificat de formation susceptible de valoriser des acquis.

EN SAVOIR PLUS...

Rendez-vous sur la page d'accueil du site internet de la filière FILSLAN <https://portail-sla.fr>

1. Allez sur la rubrique « **E-LEARNING** »
2. Cliquez sur « **EN SAVOIR PLUS** »
3. Cliquez sur « **CRÉER UN COMPTE** »



De nouveaux outils à disposition des aidants

Parce que soutenir ceux qui accompagnent est l'une des priorités que FILSLAN et l'ARSLA partagent. Parce que les aidants familiaux sont souvent seuls face aux difficultés et parce qu'ils ne savent pas à qui s'adresser. FILSLAN et l'ARSLA ont réuni leurs forces pour élaborer un guide apportant des conseils au quotidien pour prévenir les risques pour la santé et le moral de l'aidant mais également lui fournir les ressources nécessaires.

EN SAVOIR PLUS...

Le Guide des Aidants est téléchargeable sur les sites www.arsla.org et <https://portail-sla.fr>



De nouveaux outils à disposition des enfants

Un poster et un quizz pour expliquer de façon simple et ludique ce qu'est la maladie. Ces outils ont été élaborés avec une jeune adolescente, Clémence, qui a accompagné son grand-père tout au long de la maladie.

EN SAVOIR PLUS...

Vous pouvez vous procurer ces documents en faisant la demande par téléphone ou par mail :
01 43 38 99 11 ou contact@arsla.org



UN RÉCIT INÉDIT ET POIGNANT

Marraine de l'événement Les Belles Montées (en mai 2018), Monique nous livre son parcours avec la maladie.

Je vais tenter de vous expliquer la chronologie des étapes d'évolution de la SLA dans mon cas, ainsi que mon cheminement personnel et psychologique.

Octobre 2014, je commence à ressentir des difficultés d'élocution après deux coupes de champagne, rien de bien alarmant.

Mars 2015, je commence à être gênée dans mon activité de médiateur familial lors de certains entretiens. Je n'arrive plus à prononcer certains mots correctement, je suis très fatiguée. J'arrête mon activité professionnelle. Au fur et à mesure des mois les problèmes d'élocution s'accroissent.

En novembre 2015, je décide de consulter un neurologue qui pratique l'EMG, examen neurologique, et nous annonce qu'il s'agit de la maladie de Charcot, SLA.

J'avais tout envisagé et je m'étais préparée au pire. Mais ce mot résonne en moi comme une condamnation à mort.

Mon compagnon et moi sommes effondrés. Surtout que je ne saurai que trois mois plus tard, que le neurologue dit à mon compagnon qu'il me restait 12 à 18 mois à vivre.

Nous ne l'annonçons à ma fille qu'après le deuxième avis du centre SLA, où je suis suivie depuis. Nous sommes en décembre 2015.

À partir de ce moment commence un parcours du combattant. **Perte totale de la parole, difficultés pour marcher, pour manger, perte d'autonomie dans certains actes de la vie quotidienne.**

1^{er} juillet 2016, **première chute d'une longue série.** En une année je perds totalement l'usage de mes jambes.

À partir de juillet 2017, je passe par une période très délicate, grosses difficultés pour manger et boire,



fausses routes à tous les repas, perte de poids et déshydratation. Je ne vois aucun avenir pour moi si je continue ainsi.

En octobre 2017, je prends donc la décision de faire la gastrostomie que j'ai refusée précédemment.

Il faut bien deux mois pour que je remonte la pente, physiquement et psychologiquement. **Je ne regrette pas d'avoir fait une gastrostomie**, depuis envolées les angoisses à chaque repas. Même si je ne prends plus rien par la bouche je n'ai que des bénéfices.

Depuis les 6 derniers mois, la maladie continue son chemin. **À ce jour, je communique avec une tablette à commande oculaire**, je n'ai plus l'usage de mes mains et les transferts se font avec un lève-personne. Grâce à la tablette, j'ai retrouvé une autonomie que j'avais complètement perdue.

Cette maladie m'oblige à changer mon regard sur la vie, les événements, les personnes qui m'entourent et sur moi-même.

Les petites choses du quotidien suffisent à me rendre heureuse, comme le passage de mes auxiliaires de vie et des infirmières. C'est toujours un plaisir de les voir arriver.

J'adore quand mon chat, Boston, vient se blottir contre moi.

J'ai beaucoup changé depuis que je suis malade, je pense que je vis davantage dans le présent.

Je me surprends à sourire beaucoup plus qu'avant, sûrement comme moyen d'expression pour palier la perte totale de la parole.

Ma sensibilité est exacerbée, je vis intensément les moments agréables et j'ai aussi de grands moments de désespoir.

La SLA ne laisse aucun répit, j'ai juste le temps de m'adapter à un handicap qu'une nouvelle difficulté apparaît. Elle a toujours une longueur d'avance sur moi. Bien que je tente de l'apprivoiser, elle me surprend à un endroit où je ne l'attends pas.

Elle ne me laisse pas le temps de faire le deuil de la perte de mes capacités physiques. Elle est toujours en mouvement, alors que plus j'avance plus, je me paralyse. Elle ne m'accorde aucune pause.

Sans la maladie, je ne sais pas si j'aurais rencontré les belles personnes qui sont sur ma route et qui m'accompagnent au quotidien.

Je ne remercierai jamais assez, Harry, mon compagnon et ma fille, Ella, pour leur présence à mes côtés depuis le début et leur soutien indéfectible.

Ils mettent tout en oeuvre pour que la vie me soit plus douce malgré leur activité professionnelle prenante.

L'ARLSA nous a soutenu, à un moment où nous étions un peu perdus, en nous proposant des aides techniques et en nous conseillant. Nous bénéficions d'ailleurs du prêt d'un véhicule pour cette journée. Nous sommes très reconnaissants.

Cet exercice de rédaction m'a permis de mettre des mots sur mon parcours et je vous en remercie.

Monique



PARIS SLA SWIM

Un événement pour lutter contre la maladie de Charcot.



TÉMOIGNAGE DE VÉRONIQUE PEROZZO

En quoi cela était important pour vous d'être présente et d'avoir participé à Paris SLA Swim ?

Parce que nous, familles, amis et aidants des personnes atteintes de SLA, sommes les mieux placés pour nous mobiliser autour des malades et aider tous les acteurs de la recherche médicale et associations pour le bien être des patients. Nous sommes là aussi pour témoigner que, malgré les difficultés liées à cette maladie, la vie continue et qu'il faut savoir profiter de toutes les occasions de passer des bons moments.

Et puis parce que ce type d'événement est non seulement mobilisateur pour lever des fonds mais aussi formidablement fédérateur et porteur de bonnes ondes positives.

Qu'avez-vous pensé de cette première édition ?

Très sympa, très bien organisée, très bel accueil et super ambiance. Un regret : le peu de participants. Mais c'était une première et la natation est peut-être moins mobilisatrice que la course à pied. Néanmoins, je soutiens à fond cette formule et je suis sûre que l'année prochaine nous serons encore plus nombreux. Je suis surtout très heureuse que l'ARSLA ait changé le format de cet événement car ceux qui ont participé auparavant au Ice Bucket Challenge l'ont, pour la plupart, malheureusement fait sans comprendre la symbolique du geste. Or, il faut sensibiliser dans la bonne humeur autour d'un collectif joyeux mais sans pour autant s'éloigner du principal.

Aimeriez-vous que cet événement soit reconduit les prochaines années ?

Bien sûr ! À fond !

Le mot de la fin :

Ensemble on est plus fort, ensemble on a moins peur, ensemble on peut espérer plus, continuons à nous unir pour faire reculer cette terrible maladie !

Souvenez-vous, à l'été 2014, un phénomène mondial faisait le buzz sur Internet, le « ICE BUCKET CHALLENGE ». Un buzz planétaire au profit de la Recherche sur la SLA, ou maladie de Charcot. Des milliers de personnes s'étaient filmées se renversant un seau d'eau glacée sur la tête. Un geste simple mais hautement symbolique, si l'on n'oublie pas que cette action traduit l'effroi ressenti par les personnes à l'annonce du diagnostic de la maladie. Malheureusement, ce phénomène est passé de mode et la Journée mondiale de la SLA, le 21 juin, est passée inaperçue en raison de sa concomitance avec la fête de la musique.

Le « ICE BUCKET CHALLENGE » devient le « PARIS SLA SWIM » en suivant l'exemple de l'association de patients hollandaise qui a initié en 2015 le « AMSTERDAM CITY SWIM », un événement exceptionnel réunissant plus de 2000 nageurs dans les canaux de la capitale néerlandaise. En 2016, l'association anglaise a organisé le 1^{er} « LONDON CITY SWIM ». Le dimanche 16 septembre dernier, Paris a pris le relai pour la France avec la première édition du « PARIS SLA SWIM ». Initialement prévue dans le Bassin de La Villette, nous avons dû nous replier sur un autre lieu, n'ayant pas obtenu toutes les autorisations nécessaires : le bassin olympique de la piscine Georges-Hermant dans le 19^{ème} arrondissement de Paris. Ce bassin est habitué à relever des défis sportifs : il a été construit en 1973 avec pour objectif d'accueillir les championnats de France de natation.

73 nageurs amateurs ont répondu présents, cumulant 57 kilomètres de nage... Un beau moment de solidarité.

Prochaine édition : le 15 septembre 2019.
On compte sur vous pour relever le défi !

MOBILISATION AU PROFIT DE L'ARSLA

Tous les jours, des personnes ont à cœur d'associer leur projet à l'ARSLA. Que ce soit la participation à un événement sportif, l'organisation d'une exposition, parcourir des milliers de kilomètres à bord de son voilier ou à pied et qu'elles soient concernées de près par la maladie ou non, un objectif commun : faire sortir cette maladie du silence ainsi que collecter des fonds afin d'aider les malades et leurs proches, et soutenir la recherche.

Nous souhaitons dans ce numéro d'Accolade rendre hommage à toutes ces personnes, à travers le témoignage de Margaux et Marina, deux exemples de mobilisation, féminine et sportive.

Margaux a participé au championnat du Monde de Spartan Race aux USA et a eu la volonté d'associer l'ARSLA à ce défi personnel.

Marina, accompagnée de son amie Maryline et de sa cousine Candice, a participé au Raid Amazones en portant les couleurs de l'ARSLA.

TÉMOIGNAGE DE MARGAUX

Comment êtes-vous venu à participer au championnat du monde de Spartan Race aux États-Unis ?

Le sport a toujours fait partie de ma vie : au Lycée Militaire d'Aix-en-Provence, par exemple, c'est près de 10h de sport que je pratiquais par semaine. Ensuite, je me suis mise au fitness, et ça fait déjà 6 ans que j'en pratique. Pour moi, le sport est une philosophie qui s'étend à bien d'autres aspects de la vie. Manipulatrice Radio dans le service de Radiothérapie de la Timone, mon travail consiste à délivrer les séances de rayons aux patients atteints de cancer. Le sport joue un rôle dans l'image qu'on a de soi, et même dans la maladie, ça a son importance. Ainsi, cela fait 3 ans que j'organise des événements sportifs (marche rose, séance de body balance - fitness inspiré du yoga et du pilâtes) à l'occasion d'octobre Rose.

À titre personnel, en octobre de l'année dernière, j'ai participé à ma première Spartan Race. C'était un défi personnel que je m'étais lancé. Et ce jour-là, quelque

chose a résonné en moi : le dépassement de soi, mais pas seulement. Ce jour-là, j'ai eu la sensation que ces courses à obstacles étaient une allégorie de la vie : on ne sait pas trop ce qu'elles nous réservent, elles sont semées d'embûches, mais qu'importe ce qu'il arrive, il faut toujours avancer.

Conquise par ces sensations : les parcours ne sont pas connus à l'avance, on ne sait pas ce qui nous attend, mais on sait qu'il n'y aura rien d'infranchissable. Le but, c'est de ne pas baisser les bras et d'arriver au bout. Courir, c'est aussi comme un hommage aux patients que je traite, qui se battent avec tant de courage. Face aux obstacles, quels qu'ils soient, on se doit et on leur doit de se relever les manches et d'y aller.

Alors je me suis lancée un nouveau défi, me qualifier pour les championnats d'Europe Spartan Race, en catégorie Elite. Et l'objectif a été atteint. Me voilà au départ de cette course, me disant que je suis là pour profiter du moment, des rencontres que la course pourrait m'offrir, des paysages, de la chance que j'ai d'être là. Je n'aurai jamais pensé que cela me permettrait de me qualifier pour les championnats du monde, en élite.

Ce voyage n'était pas prévu, le budget non plus, c'est ma sœur aînée (je suis la cadette d'une famille de 6 enfants) qui a eu l'idée de lancer un crowdfunding pour me permettre de faire le déplacement.

Pourquoi associer l'ARSLA à votre défi sportif ?

Quand j'ai lancé la collecte, je me suis interrogée. Je me suis dit « et si jamais on me donne plus que ce dont j'ai besoin pour le billet d'avion et l'hébergement ? » C'est tout naturellement que j'ai décidé de reverser l'excédent à une association.

Pourquoi l'ARSLA ? Parce qu'un membre de ma famille est atteint de la maladie de Charcot et que je sais au combien vous œuvrez pour ces patients. C'est un événement qui a une certaine couverture médiatique, ma qualification m'a permis de pouvoir parler de l'ARSLA devant divers médias (presse écrite, réseaux sociaux...).

Je travaille dans un service où les patients viennent pour recevoir un traitement. Comment réagir quand un membre de sa famille se voit annoncer une maladie incurable ? En étant présent d'une part, mais aussi en leur faisant honneur, en leur montrant qu'on se bat pour eux. Ils ne doivent pas baisser les bras et se battre chaque jour contre l'avancée de cette foutue maladie... Consacrer quelques heures de son temps à se battre contre les limites de son propre corps est ma façon de leur rendre hommage et de leur montrer mon soutien. L'association à l'ARSLA est un moyen d'améliorer le quotidien de ces patients.

Comment s'est déroulée cette compétition ?

Je m'y suis rendue, toujours incroyablement de prendre le départ de ces championnats du monde, sans aucune prétention, avec pour seul et unique objectif de terminer cette course.

Les premiers kilomètres, bien qu'en montées, passent plutôt bien. Les quatre premiers obstacles se franchissent sans encombre. Mais voici qu'arrive le cinquième obstacle tant redouté : la nage dans le lac d'altitude, dont la température avoisinait les 4° C. C'est avec surprise que je me jette à l'eau et que j'arrive au bout de cette boucle. Sans trop ressentir le froid, je reprends ma course. Vient ensuite le porté du seau, avec les mains glacées ça n'a pas été simple, mais je me suis motivée en pensant à tous ceux qui m'avaient permis d'être là, et à tous ceux pour qui je courrai.

On continue à grimper, on change de versant, et nous voici trempé en plein vent. C'est là que le moral entre vraiment en jeu. (Sur les 80 filles de la ligne de départ, 22 ont abandonné, la plupart à cet endroit-là). Nous avons plusieurs obstacles à enchaîner dont un qui nous oblige à passer la tête sous l'eau. Là, je suis transie de froid. Un membre de l'organisation me propose même de m'évacuer.

Abandonner n'est pas une option, jamais. Je décide alors de perdre quelques minutes pour m'envelopper dans ma couverture de survie et me réchauffer.

Je reprends la course, et surement quelques couleurs, je sens que mon corps se réchauffe et ça va beaucoup mieux. Je dépasse alors un coureur, tremblant de froid mais luttant pour poursuivre. C'est sans aucune hésitation que j'ai découpé ma couverture de survie en deux pour lui en passer la moitié. Courant côtes à côtes sur plusieurs dizaines de mètres, je sens qu'il va mieux. M'assurant qu'il va bien, je reprends ma course à mon rythme. Les conditions météo s'améliorent et je retrouve le plaisir d'être là.

Nous voilà à la moitié de la course, le trajet nous fait passer par le village, où j'ai la chance de voir ma maman (qui a fait le déplacement avec moi) et ses encouragements me redonnent du courage. La course se passe bien, je franchis même certains obstacles qui jusque-là me résistaient.

Je termine ma course, 22 km, 1450 m D+, 32 obstacles, en 4h20. Cela me classe 54^e fille élite sur 80 (58 seulement ont terminé cette course difficile). Le classement est dur, mais je suis satisfaite de ma course, j'ai fait ce que j'ai pu et je pense m'être bien battue.

Quelques semaines après votre retour, que tirez-vous de cette expérience ?

Tant de choses ! La première étant qu'il faut toujours croire en ses rêves et s'entourer de personnes qui croient en nous et nous aide à les réaliser.

La seconde étant que les personnes sont d'une générosité insoupçonnée. Je ne remercierai jamais assez toutes les personnes qui m'ont permises d'y aller, ni toutes celles qui ont continué à donner alors que le budget était atteint (qui ont donc donné à l'ARSLA).

Ensuite ce sentiment d'être fier de soi, fier du parcours accompli, ça n'a pas de prix.

Enfin, qu'importent les épreuves que la vie t'impose, affronte les, surmonte les, la tête haute. Et regarde autour de toi, tu n'es pas seul. N'aie pas peur, n'aie pas honte de prendre la main qui t'est tendue. Le but étant de franchir les obstacles mais tu n'es pas obligé de le faire seul.



TÉMOIGNAGE DE MARINA

Pouvez-vous nous décrire en quelques mots l'aventure Raid Amazonas ?

L'aventure Raid Amazonas est un raid nature itinérant 100 % féminin à travers le monde.

Quelles étaient vos motivations à participer au Raid Amazonas sous les couleurs ARSLA ?

Nous avons voulu participer à ce raid pour montrer à mes filles que dans la vie, il ne faut jamais abandonner et que rien n'est impossible. Une façon pour nous de soutenir leur papa atteint de la maladie de Charcot et qui se bat tous les jours.

N'étant pas très sportives, ce raid représentait un vrai challenge pour nous, un dépassement de soi. Souvent, le papa de mes filles me disait à chaque épreuve de la vie « la vie est un combat ». Initiatrice de ce projet, j'ai voulu lui montrer qu'on allait se battre à ses côtés, à notre manière.

Quand une collègue m'a parlé de ce raid, et que nous pouvions représenter une association, je n'ai pas hésité à mettre en place ce projet. Maryline et Candice m'ont suivi dans cette aventure sans se poser de questions ! Et je les remercie !

Une façon de faire connaître et collecter des fonds pour l'ARSLA, via le Raid Amazonas.

Quel est votre plus beau souvenir ?

L'aventure a été riche en émotion, entre souffrance, pleure et rire.

Nous retenons la beauté des paysages, le soutien des autres participantes, le sourire des Srilankais, des enfants...

Notre plus beau souvenir, à l'unanimité est le partage avec les gens des villages. Nous avons distribué des stylos dans les écoles, nous avons donné nos t-shirts du Raid Amazonas aux habitants. Un échange magique qui restera gravé dans nos cœurs. Merci pour leurs valeurs simples de la vie !!!!

Quelques jours après votre retour, que reprenez-vous de cette expérience ?

Cette expérience nous a permis de prendre du recul sur la vie, d'apprécier chaque moment au présent. Nous sommes revenues plus fortes. Nous sommes maintenant des Amazones !!!!

Le mot de la fin :

Nous avons vécu une aventure exceptionnelle... Nous en avons pris plein les yeux... Nous avons souffert, nous nous sommes surpassées, nous avons rigolé, pleuré... Un mélange d'émotions qui rend cette aventure inoubliable, sans oublier une seule cause qui nous a unies tout au long de ce raid : le soutien à l'ARSLA et au papa de mes filles atteint de cette maladie.

Nous n'avions pas le droit d'abandonner, nous sommes allées au bout de chaque épreuve avec fierté, avec le soutien et les encouragements de nos proches. Ils nous ont porté durant toute l'aventure... Émues et reconnaissantes, nous remercions tout le monde, y compris nos sponsors qui nous ont permis de finaliser ce projet qui nous tenait à cœur.

Une vraie solidarité entre les équipes, la rencontre avec des super nanas qui chacune défendaient leurs causes... nous ont encouragé, soutenues pour finir les épreuves.

La rencontre avec les Srilankais dans les villages nous a bouleversé, leurs sourires, leur gentillesse... Nous retiendrons cette chaleur, cet accueil qu'ils nous ont réservé.

Nous avons réalisé notre objectif pour l'ARSLA (association pour la recherche sur la maladie de Charcot).

Il est difficile de trouver les mots alors un simple mais sincère MERCI À TOUS !!!!

C'est ensemble et grâce à vous qu'aujourd'hui nous sommes des amazones !

La Team Namaste : Marina, Maryline et Candice.



LE PRÉLÈVEMENT À LA SOURCE

Le prélèvement à la source sera mis en place à partir du 1^{er} janvier 2019. Cette réforme de l'impôt sur le Revenu implique seulement un changement dans le mode de collecte de l'impôt. Les réductions fiscales sont maintenues dans les mêmes conditions, y compris les réductions d'impôts liées aux dons.

Le prélèvement à la source, qu'est-ce que c'est ?

Le prélèvement à la source, inscrit dans la loi de finances pour 2017, doit entrer en vigueur au 1^{er} janvier 2019. Jusqu'alors, l'impôt sur le revenu était payé un an après la perception de ce revenu. Avec le prélèvement à la source, l'impôt est payé au moment où le revenu est perçu. Cela permet de rendre le paiement de l'impôt contemporain de la perception des revenus afin d'éviter un décalage. Il faudra cependant continuer à remplir sa déclaration de revenus afin de faire le bilan de l'ensemble des revenus et prendre en compte les crédits ou les réductions d'impôt telles que celles liées aux dons.

Cela change-t-il la fiscalité pour les dons ?

Le bénéfice de la réduction d'impôt pour dons à des fondations acquis au titre de 2018 est maintenu. Dès le 15 janvier 2019, vous recevrez un acompte de 60 % de la réduction d'impôt dont vous avez bénéficié l'année précédente (réduction payée en 2018 au titre des dépenses engagées en 2017). Le solde vous sera versé à compter de juillet 2019, après la déclaration de revenus qui permettra de déclarer le montant des dépenses engagées au profit d'association en 2018.

EN SAVOIR PLUS...

Le prélèvement à la source ne change rien à votre réduction d'impôt.

66 % du montant de votre don sont déductibles de votre impôt sur le revenu, dans la limite de 20 % de votre revenu imposable.



Je fais un don à l'ARSLA



Mise en œuvre du prélèvement à la source : mon impôt est déduit de mon salaire ou de ma pension.



Versement anticipé de 60 % du montant de votre réduction d'impôt 2018 : au titre de votre don 2018 (calculé à partir du montant de don effectué en 2017).



Je déclare mes revenus 2018. Je mentionne mon don à l'ARSLA effectué en novembre 2018.



Ma réduction d'impôt relative à mon don de novembre 2018 m'est restituée par l'administration fiscale.

LES ÉVÈNEMENTS À VENIR

5 décembre 2018 :

Diffusion de la nouvelle campagne nationale de sensibilisation sur la SLA par l'ensemble des chaînes TV.

28 février 2019 :

Journée des maladies rares.

15 Juin 2019 :

Journée des familles : présentation des aides techniques, informations sur vos droits, conférence scientifique, assemblée générale.

21 juin 2019 :

Journée mondiale de la SLA.

23 juin 2019 :

Course solidaire : 4^{ème} édition de la Course Solidaire au Bois de Vincennes. Commencez à vous entraîner et à mobiliser vos proches, vos amis, vos collègues...

15 septembre 2019 :

Paris SLA Swim : venez-vous jeter à l'eau et relever le défi de nager 2 km.

LA BOUTIQUE SOLIDAIRE

Vous souhaitez porter les couleurs de l'association (parapluie, sac à dos, tee-shirt...) ? Vous souhaitez porter le ruban de la lutte contre la SLA ? Vous souhaitez acquérir un Kikoz, outil de communication simple et accessible à tous ?

Rendez-vous sur notre boutique solidaire :
<https://www.arsla.org/boutique-en-ligne/>



NOUS CONTACTER

L'association est ouverte du lundi au vendredi de 9h30 à 17h30.

Pour prendre rendez-vous, contacter le **01 43 38 99 11**.

La ligne « ARSLA à votre écoute »

Des bénévoles et des professionnels répondent à toutes vos questions, 5 jours sur 7, de 10h00 à 17h00.

Contactez-les au : **01 58 30 58 57**.

Aide sociale et juridique :

Une assistante sociale confirmée répond à toutes vos questions du lundi au vendredi, ou vous reçoit sur rendez-vous à l'association.

Contactez-la :

- par téléphone : **01 58 30 58 54**
- par mail : assistantesociale@arsla.org

Des prêts gratuits d'aides techniques, des conseils pour favoriser l'autonomie :

En 2017, 3000 malades bénéficient de prêts de matériels de compensation du handicap. Nous prêtons également des véhicules aménagés sur des périodes allant de 1 à 15 jours. Le véhicule est à retirer sur Paris.

Pour toute demande, contactez-nous :

- par téléphone : **01 58 30 50 52/53**
- par mail : materiel@arsla.org

Des prêts gratuits de véhicules aménagés :

En 2017, nos trois véhicules ont été prêtés 278 jours, permettant ainsi à des familles de partir en congés dans un véhicule adapté.

Pour tous renseignements, contactez-nous :

- par téléphone : **01 43 38 99 11**
- par mail : contact@arsla.org

Relations donateurs :

Pour toute question concernant les dons, contactez-nous :

- par téléphone : **01 43 38 99 11**
- par mail : contact@arsla.org

EN SAVOIR PLUS...

www.arsla.org

Un site pour tout connaître de l'association, suivre les actualités de la recherche et découvrir les événements de sensibilisation se déroulant partout en France.

Réseaux sociaux

Devenez fan de nos pages ARSLA et suivez l'actualité de l'association.

Fiches conseils

Mise à disposition de fiches conseils/informations médicales, sociales et scientifiques à destination des aidants et des professionnels contribuant à une plus grande connaissance de la maladie et à une meilleure prise en charge par les soignants. Elles sont téléchargeables sur : www.arsla.org

Application Mixiton

Des recettes adaptées et goûteuses pour toutes les personnes présentant des troubles de déglutition. Créées par les aidants familiaux, elles garantissent la saveur et le plaisir de continuer à partager un bon repas. N'hésitez pas à nous envoyer vos propres recettes.

Mixiton est une application gratuite, téléchargeable sur Android et Apple store. Elle est disponible en français, espagnol et anglais.

Accolade

Un magazine bi-annuel d'information sur les actualités et les enjeux liés à la SLA. Le magazine Accolade aborde les avancées de la recherche, l'état du droit des patients, des projets innovants en France et dans le monde dans l'accompagnement des malades, ainsi que des témoignages de médecins et de patients.

Newsletter recherche

Publiée trimestriellement, elle fait le point sur les projets de recherche en cours.

COMMENT NOUS SOUTENIR ?

Adhérer à l'ARSLA : Adhérer c'est contribuer à l'avancée des droits des malades. Adhérer dès aujourd'hui pour faire entendre encore plus fort la voix des malades. Pour adhérer : www.arsla.org.

Mobilisez-vous à nos côtés et devenez bénévoles : Au sein d'une antenne départementale, pour représenter localement l'association et assurer un maillage territoriale complet. En mettant au service de l'ARSLA, vos talents personnels, vos compétences professionnelles, votre réseau relationnel, vous pouvez participer à la vie de l'association. Pour candidater, envoyez un mail à contact@arsla.org.

Faire un don : Pour nous aider à tenir nos engagements, développer les programmes de recherche, votre don fera la différence. Vous pouvez faire votre don :

- par chèque à l'ordre de l'ARSLA,
- par carte bancaire sur notre site internet : www.arsla.org,
- par prélèvement automatique: téléchargez le formulaire spécifique sur notre site internet.

Transmettre tout ou partie de son patrimoine à l'ARSLA par un legs, une donation ou une assurance vie. Information sur notre site www.arsla.org.

Témoigner : Partager, expliquer votre combat au quotidien avec la maladie.

NOS GARANTIES

1. L'ARSLA s'est toujours donnée pour priorité la gestion rigoureuse et transparente de ses ressources. Ainsi :
 - Les comptes sont vérifiés et certifiés chaque année par un Commissaire aux comptes indépendant, cabinet Deloitte;
 - L'intégralité du rapport de gestion et des comptes 2017 certifiés par le Commissaire aux comptes est disponible sur le site : www.arsla.org.
2. L'ARSLA adhère aux règles de déontologie du « Don en confiance », depuis 2011.



BULLETIN DE SOUTIEN

Oui, je souhaite soutenir les chercheurs et les malades.

- ☐ Je souhaite adhérer en payant une cotisation de 25 €.
- ☐ Je fais un don de :
- ☐ 35 € ☐ 50 € ☐ 75 € ☐ Autre : €

Merci de bien vouloir libeller votre chèque à l'ordre de l'ARSLA et de l'envoyer accompagné de ce bulletin à l'adresse suivante : **ARSLA - 111 rue de Reuilly - 75012 Paris.**

Important : Après réception de votre don, l'ARSLA vous fera parvenir un reçu fiscal à l'adresse figurant sur votre chèque. Il vous permettra de bénéficier d'une réduction d'impôt de 66% du montant de votre don dans la limite de 20% de votre revenu imposable.

Un don de 45 € ———→ -66% ———→ ne coûte que 15,30 €

Nom et coordonnées :

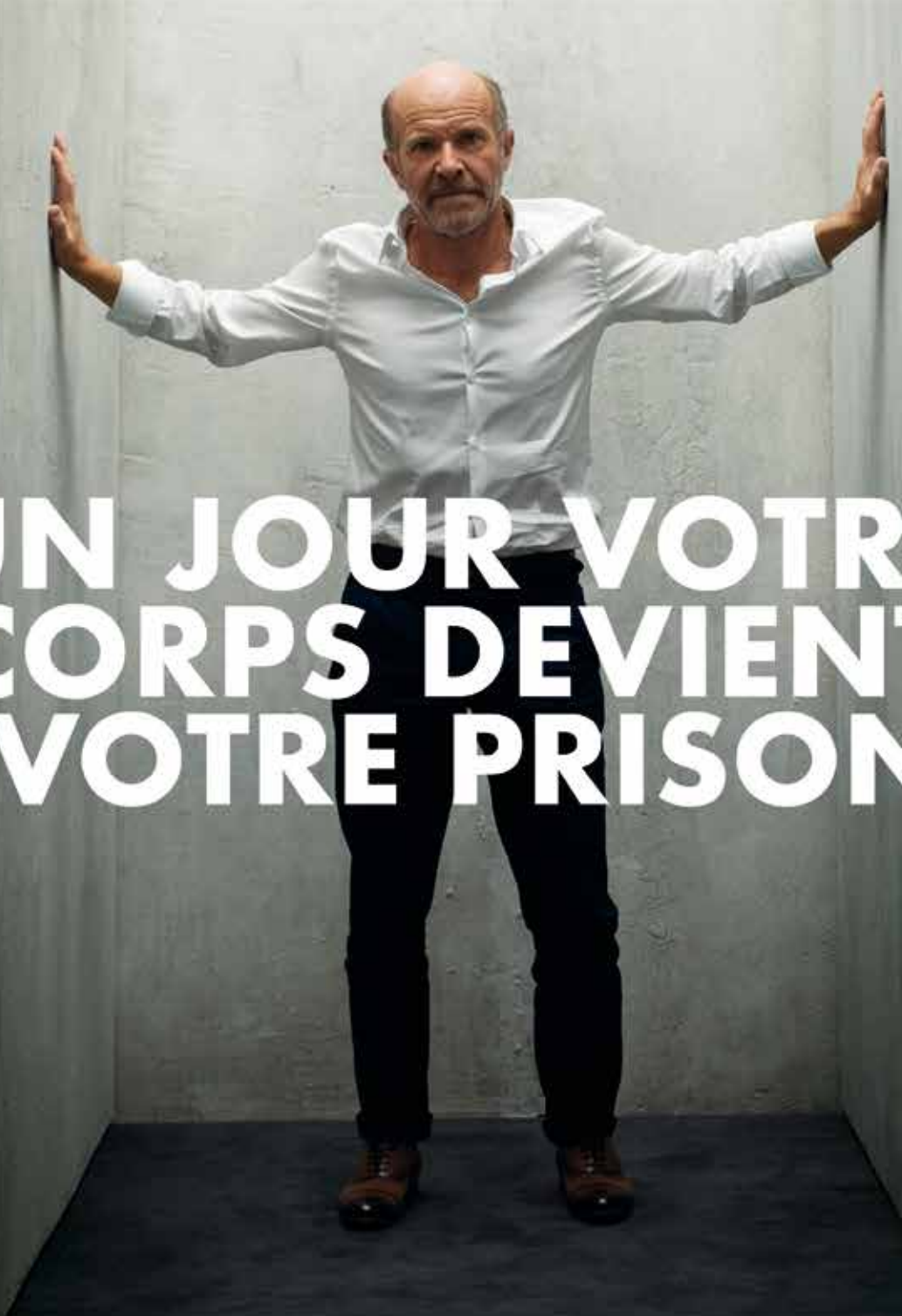
Nom* :
Prénom* :
Adresse* :
Code Postal* :
Ville* :
Tél :
Email :

* Mentions obligatoires pour l'établissement du reçu fiscal.

- ☐ Je souhaite recevoir des informations sur les Legs et Donations.



SLA OU MALADIE DE CHARCOT



UN JOUR VOTRE
CORPS DEVIENT
VOTRE PRISON



AGISSONS ENSEMBLE
Faites votre don sur arsla.org