

ACCOLADE

N° 16 Décembre 2019



Les grands titres

L'espoir est là	8
Les Fake News	14
Les journées de recherche	16
Parole de malade	36



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
2019 EN ACTION DE JANVIER À JUIN	4
LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE	8
LA THÉRAPIE GÉNIQUE	12
LES FAKE NEWS DE LA SLA	14
RETOUR SUR LES JOURNÉES DE RECHERCHE FILSLAN / ARSLA	16
PRIX JEUNES CHERCHEURS	34
PAROLE DE MALADE	36
MIXITON	40
PARIS SLA SWIM	42
DES TÉMOIGNAGES À LIRE	44
L'AGENDA SOLIDAIRE	45
LA BOUTIQUE SOLIDAIRE	45
NOUS CONTACTER	46
COMMENT NOUS SOUTENIR	47



Marie LÉON
Présidente de l'ARSLA

À l'aube des 35 ans de l'association, ce nouveau numéro d'Accolade témoigne que ces années de mobilisation n'ont pas été vaines.

Traditionnellement, ce numéro de décembre consacre une part importante à la recherche. Mais pour la première fois, plusieurs projets de recherche de par le monde ont réussi à bloquer voire supprimer la maladie chez l'animal... L'espoir est réellement là et nous devons plus que jamais poursuivre le combat pour arriver à la victoire finale.

Nous n'oublions pas que le temps de la recherche ne va pas aussi vite que celui des malades. C'est pourquoi la parole des malades est de plus en plus importante dans Accolade. Ainsi, Michel, atteint de SLA depuis 3 ans, nous fait part des astuces qu'il a mises en place pour continuer à vivre quasi normalement...

Cet espoir nous pousse à développer nos actions pour améliorer la qualité de vie des malades et de leurs aidants. L'enquête nationale menée en partenariat avec l'institut de sondage IFOP va nous permettre d'élaborer notre nouveau plan stratégique en étant au plus proche des besoins du terrain. Nous espérons que vous serez nombreux à y répondre.

L'ARSLA est votre association. Nous ne lâcherons rien !

2019 EN ACTION

LES TEMPS FORTS DE JANVIER À JUIN

JANVIER

5 et 6 janvier :

Un Marathon de jeux vidéo a eu lieu à Villemonble (69).

6 janvier :

L'association « La Marche de l'Espoir » organise la 12^{ème} édition d'une randonnée pédestre à Saint-Verand (69).

31 janvier :

Réunion du nouveau conseil scientifique. Le Pr Camu est réélu Président, Cédric Raoul, vice-président et Hélène Blasco, secrétaire.



FÉVRIER

8 février :

Conseil d'administration.

Concert de Jazz au profit de l'ARSLA organisé par Lions Club à Lyon.

24 février :

4^{ème} édition de course pédestre nature à Saint-Auvent (78) organisée par l'association Trail Via Agrippa afin de mettre en lumière la maladie de Charcot.

28 février :

Journée des Maladies rares – Stand ARSLA à Lille Neige.



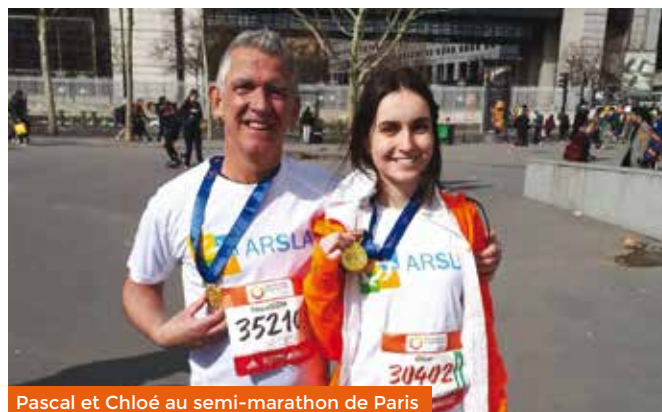
MARS

10 mars :

Pascal et Chloé Dréano ainsi qu'Alee participent au semi-marathon de Paris en portant les couleurs de l'ARSLA.

16 mars :

Marie-Anne participe à l'EcoTrail de Paris. Cette course de 80 km, représente pour elle l'opportunité de rendre hommage à sa mère en levant des fonds au profit de la recherche.



Pascal et Chloé au semi-marathon de Paris



Randonnée à Vonnas

22 mars :

La commune Presles organise un concert de musique classique chanté par l'école de musique de la commune au profit de l'ARSLA.

24 mars :

À l'occasion du Marathon de Montpellier, Céline et son équipe participent à l'épreuve du Marathon en relais.

30 mars :

Suite au succès de son spectacle « Le handicap fait son show » en 2018, Jean d'Artigues, vice-président de l'ARSLA, renouvelle l'expérience. Ce spectacle est destiné à faire changer les regards sur le handicap, qu'il soit visible ou non.

13 avril :

Concert d'Accroch'chœur, une chorale mixte d'amateurs.

14 avril :

Participation de Nicolas au Marathon du Lac d'Annecy.

14 avril :

Une équipe d'entreprise participe au Marathon de Paris sous les couleurs de l'ARSLA.

14 avril :

Randonnée pédestre à Vonnas.

19 avril :

Accompagnés de l'équipe éducative, les élèves de l'école Saint-Joseph participent à l'Opération « Bol de riz ». Un moment de partage et de solidarité.

21 avril :

14^{ème} édition du Trail de Barétous regroupant course à pied et randonnée en terrain nature.

26 avril :

Réunion du Conseil scientifique qui propose au conseil d'administration le financement de 6 projets de recherche et celui de 3 jeunes chercheurs en 4^{ème} année de thèse.

AVRIL

7 avril :

Dorothee part à la conquête de la Hollande en participant au Marathon de Rotterdam sous les couleurs de l'ARSLA.

27 - 28 avril :

Conseil d'administration qui arrête les comptes 2018.
L'édition 2019 du marathon de Nantes comptabilise plus de 17 000 participants. Pour chaque finisher de la course, 1€ est versé à l'ARSLA.

28 avril :

Pour la 2^{ème} année consécutive, le service jeunesse de la Mairie de Venelles organise un triathlon solidaire.



MAI

1^{er} mai :

Les Roller Potes Chambéry organisent une balade en roller en hommage à leur collègue Jean-Paul.

3 mai :

Concert de blues avec la présence de JJ Thames à la salle Jacques Prévert à Bon-Encontre (47).

4 mai :

Katia et son mari participent au défi de la Rhune sous les couleurs de l'association.

11 mai :

Les Ibis du cercle d'Or de Venelles présentent leur nouveau cabaret.

12 mai :

Le Rotary Club Toulon Liberté organise un tournoi de golf.

19 mai :

À l'occasion de ses 20 ans, la Bon - Encontre se mobilise pour collecter des fonds au profit de l'ARSLA.

24 mai :

Concert de chants divers par la chorale « Ensemble Choral du Val d'Erdre »

29 mai :

Courir contre Charcot - Dampierre-Les-Bois (25) rassemble les sportifs et les moins sportifs dans le but de réaliser une boucle de 3,5 km.

JUIN

1^{er} juin :

Cette année encore, la course des Belles Montées soutient l'ARSLA. L'évènement se résume en une journée sportive et solidaire pour aider à la recherche médicale contre la maladie de Charcot.

2 juin :

Vide grenier.

5 juin :

En souvenir de son épouse, Bernard Bert parcourt la France à vélo.

7, 8 et 9 juin :

Une soirée festive est organisée à Grenoble, ainsi qu'une vente de tableaux au profit de l'ARSLA.

13 juin :

John Elliott voyage en tracteur de Lourdes à Buxton.

14 et 15 juin :

Université des bénévoles de l'ARSLA.

15 juin :

Journée des adhérents et Assemblée générale



Voyage en tracteur

16 juin :

La 4^{ème} édition de la Course Solidaire contre la Maladie de Charcot au bois de Vincennes rassemble plus de 1000 personnes.

21 juin :

Journée mondiale de SLA.

Campagne de sensibilisation de l'ARSLA obtient un Lion's de bronze au Festival de Cannes.

22 juin :

L'association Les Marcheurs de la Gée organise une marche nordique dans la forêt de la Petite Charnie (72).

Du 27 au 30 juin :

Thierry Croza et son épouse participent au Trail Ultra Marin à Vannes (56) sous les couleurs de l'ARSLA.

29 et 30 juin :

Les passionnés de voitures, de motos ou encore de montgolfières se réunissent le temps d'un week-end à Lohéac.

30 juin :

Marylène participe sous les couleurs de l'ARSLA à la 1^{ère} édition du Trail du Mesnil-Saint-Denis (78).



Thierry Croza et son épouse au Trail Ultra Marin de Vannes



Décollage des montgolfières à Lohéac

MILLE MERCI
À TOUS !

**VOTRE MOBILISATION
DONNE DE L'ESPOIR
À TOUS LES MALADES !**

LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE

Par le Pr William Camu

Ces derniers mois, au plan scientifique, ont été plutôt calmes. Il est difficile d'avoir des avancées notables chaque semaine, ni même chaque mois. Pourtant, le mois de septembre à lui seul fut porteur d'éléments nouveaux et certains même probablement majeurs. S'est tenu fin septembre, j'en reviens juste, le **15^{ème} symposium de la fondation Delambre, à Montréal**. Je pense hélas que beaucoup d'entre vous n'en ont jamais entendu parler, et c'est dommage.

Commençons par le commencement, qui était André Delambre? C'était un homme d'affaires qui gérait, entre autres, celles de Céline Dion au Canada. Touché par la SLA au début des années 2000, il a créé une fondation pour financer la recherche au Canada et en parallèle a contribué, avec nos amis québécois, et en particulier G. Rouleau, Directeur du Montreal Neurological Institute, et J.P. Julien, Directeur du CERVO, Centre de Recherche à Québec City, à créer ces rencontres annuelles qui réunissent les principaux chercheurs d'Amérique du Nord et de quelques autres pays.

Par la qualité des intervenants et des thèmes abordés, c'est sans nul doute la réunion scientifique la plus importante de l'année sur la SLA dans le monde. **Plusieurs travaux méritent que l'on s'y attarde quelque peu**. Et nous commencerons par le plus marquant de ces deux journées.

Don Cleveland, Université la Jolla, à San Diego, un des chercheurs les plus titrés en neurosciences, a présenté trois de ses derniers résultats :

Dans un travail paru dans Nature Neurosciences (Meland et collaborateurs, 2019), il a montré qu'une nouvelle protéine était particulièrement impliquée dans le processus dégénératif lié à TDP-43.

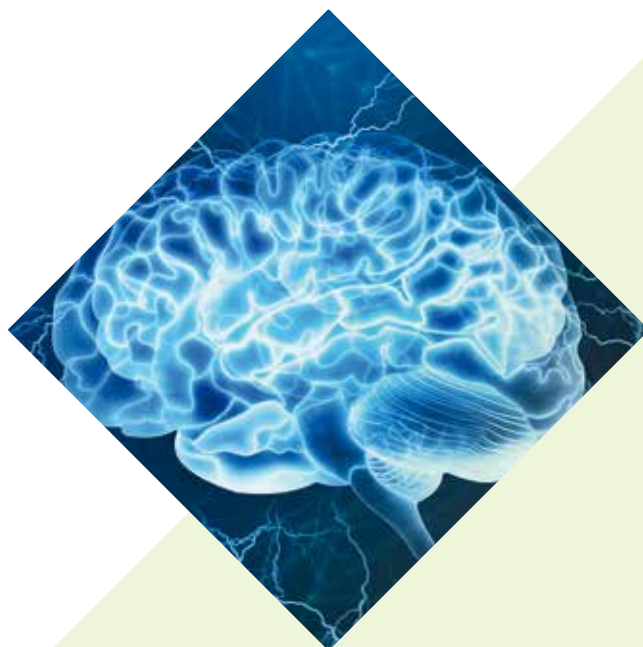
TDP-43 est une protéine dont le métabolisme est altéré dans la SLA, qui va s'agréger et contribuer à la mort cellulaire. C'est une anomalie qui permet aux anatomo-pathologistes d'identifier le processus de la SLA au microscope. Il a ainsi pour montrer que si l'on diminuait l'expression de TDP-43, ce n'est pas cette protéine qui

diminue le plus mais la stathmine 2. Dans le tissu nerveux de patients SLA, il a pu montrer qu'il y avait une diminution majeure de stathmin 2. Or, cette protéine joue un rôle majeur dans la croissance des neurites. C'est une nouvelle voie thérapeutique qui s'ouvre ainsi en développant des thérapies qui arriveraient à empêcher la diminution de cette protéine.

Dans un travail à paraître dans Nature Medicine, les chercheurs ont tenté d'optimiser l'approche par adénovirus, AAV, le virus utilisé pour la thérapie génique.

Dans un Accolade récent, et aussi dans celui-ci (lire l'article du Dr Biferi), nous vous avons parlé des AAV, ces virus qui infectent les cellules nerveuses et permettent, grâce à un bloqueur de gène, de contrôler la maladie chez l'animal. Un des soucis de cette approche est de pouvoir injecter le virus au plus proche des motoneurones pour permettre l'efficacité maximum. En effet, même si les cellules sont infectées à partir d'une administration intraveineuse simple, injectée dans le système nerveux, par ponction lombaire ou directement dans les ventricules cérébraux, donne de bien meilleurs résultats. La voie intra cérébro ventriculaire reste délicate à utiliser. L'équipe de D. Cleveland a développé une injection sous piale originale, technique que pourrait pratiquer tout neurochirurgien chez l'homme. Qu'est-ce que l'injection sous piale? Autour de notre système nerveux, il y a des enveloppes protectrices que l'on appelle méninges, la plus dure et externe est la dure-mère, celle intermédiaire est l'arachnoïde et celle qui « colle » au système nerveux est la pie-mère. Il s'agit donc d'injecter au plus près du système nerveux. Ces injections sont un succès car on voit que la maladie de l'animal est parfaitement contrôlée, que l'injection soit précoce ou plus tardive, période qui correspond à une perte de 50% des motoneurones, et l'animal ne meurt pas...

Mais le plus spectaculaire était le 3^{ème} travail, soumis à publication, nous n'en donnerons que des détails succincts pour respecter la confidentialité, mais les conséquences de cette recherche sont telles qu'il est



difficile de ne pas en parler. Mais avant, je souhaite faire une explication préalable sur les cellules souches. Depuis plusieurs années, nous savons que les cellules souches sont des cellules quiescentes qui attendent le moment propice pour se transformer en une cellule donnée, selon ce que l'organisme a besoin de remplacer. C'est une cellule qui attire bien sûr toutes les convoitises pour l'espoir de traitement qu'elles représentent, même si à ce jour en Neurosciences, c'est une grosse déception (cf Accolade antérieur).

Les cellules souches sont dites pluripotentes car elles peuvent se transformer en de multiples types cellulaires. Ces dernières années, la recherche a identifié quels étaient les gènes qui régissaient la transformation en tel ou tel type cellulaire et l'on peut ainsi, à partir de cellules de la peau par exemple, déprogrammer la cellule pour en faire une cellule pluripotente et ensuite, par la stimulation de l'expression de gènes adéquats, on peut transformer cette cellule en neurone par exemple. L'équipe de Cleveland a comparé les gènes exprimés par les astrocytes, les cellules qui entourent les neurones et les nourrissent, avec ceux exprimés par les neurones. Ils ont noté qu'un gène que l'on appellera « A » était surexprimé dans les astrocytes et sous exprimé dans les neurones, et que ce gène était connu pour être majeur dans les processus de maturation de la cellule en neurone. L'idée fut donc de diminuer l'expression du gène A dans les astrocytes du cerveau de l'animal et... Bingo ! Ces astrocytes se transforment en quelques mois en neurones ! Bien plus, ces neurones empruntent les voies des autres neurones déjà présents dans le tissu concerné, ils fabriquent les bons neurotransmetteurs, puisqu'ils sont dans « leur milieu », et refont les réseaux neuronaux qui permettent un fonctionnement normal !

Ils ont expérimenté cela dans un modèle de lésion du système nerveux qui détruit, d'un côté, par injection d'une toxine, la plupart des neurones de la structure. Puis, ils ont sous exprimé le gène A et en quelques mois, les neurones étaient « apparus », formés à partir des astrocytes, et tout à fait fonctionnels (photos 3 et 4).

Si cette découverte est confirmée, c'est-à-dire répliquée par un autre laboratoire, car il faut toujours rester prudents, c'est une découverte qui va bouleverser le traitement des maladies neurologiques. C'est pourquoi il semblait difficile de ne pas vous en toucher un mot.

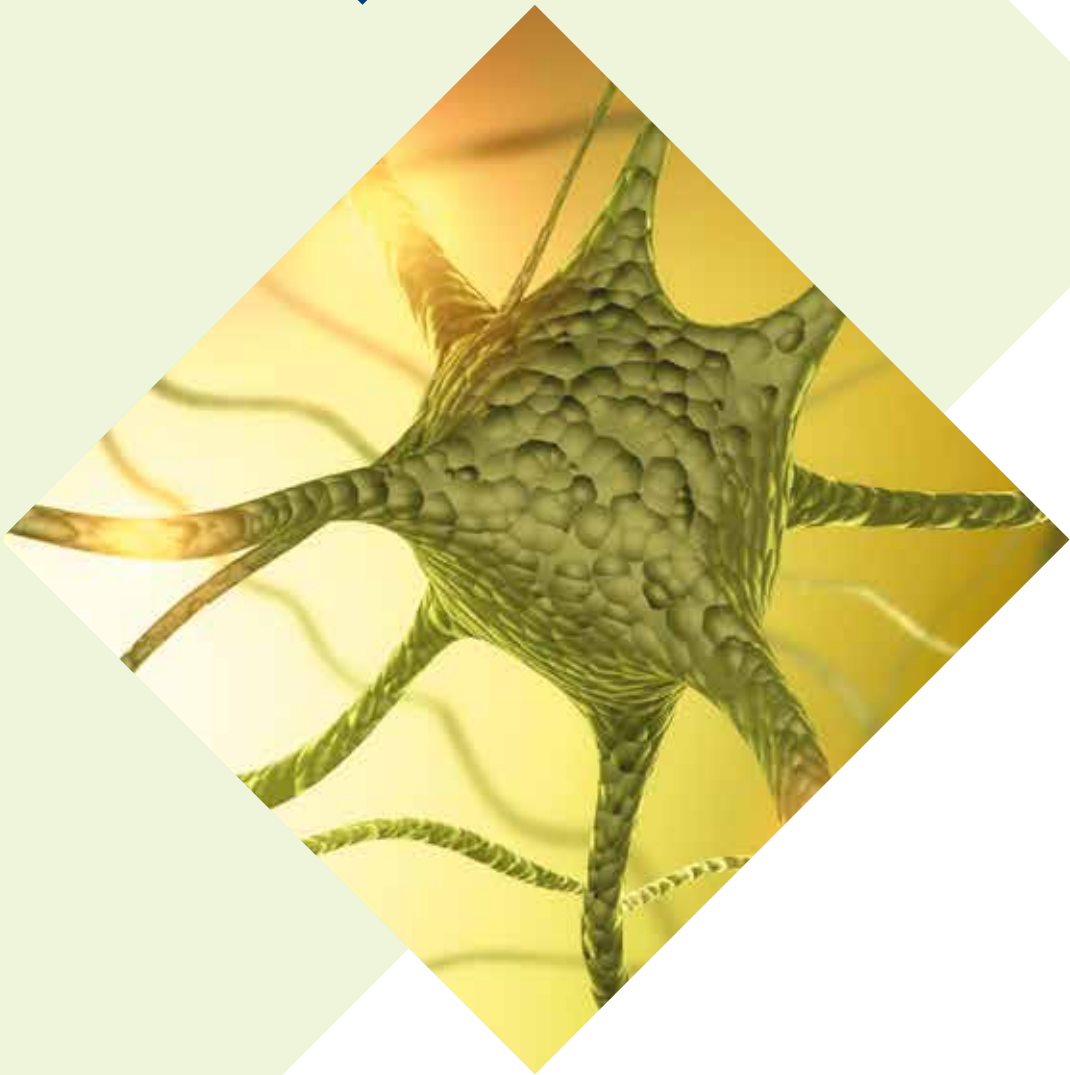
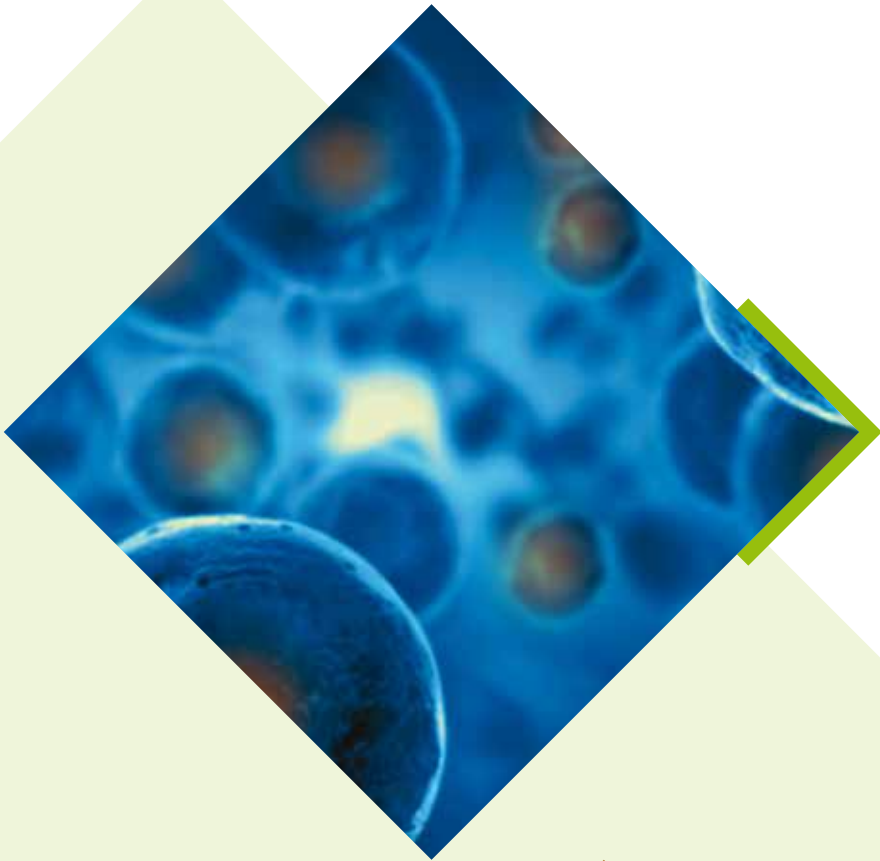
L'équipe de Cleveland est bien entendu en train de travailler sur les modèles SLA pour confirmer que ce système fonctionne aussi dans cette pathologie. Les prolongements des motoneurones étant particulièrement longs, il est possible que le processus prenne plus longtemps, il faudra néanmoins surveiller la suite de ces travaux à l'allure révolutionnaire mais partant d'une idée très simple, comme souvent dans les grandes avancées scientifiques, à ceci près que cette fois-ci la découverte n'est pas le fait du hasard.

Les autres travaux sont moins spectaculaires, mais ils méritent néanmoins d'être soulignés.

Le Dr Jean-Pierre Julien de Québec, s'intéresse depuis longtemps aux possibilités de traiter la SLA et aux processus moléculaires impliqués et tout particulièrement à la protéine TDP-43.

Il y a plusieurs années, il a montré qu'un extrait de plante, l'Ichthaganda, avait des propriétés neuroprotectrices via son action sur la voie de toxicité de TDP-43 et il continue de travailler sur cette thérapeutique potentielle en association avec une start up locale, Imstar therapeutics. La molécule a un nom de code : IMS-088.

TDP-43, quand elle est mutée, se localise dans le cytoplasme de la cellule, au lieu de rester dans le noyau, et acquiert donc des propriétés néfastes avec en particulier un blocage de la synthèse des Neurofilaments (des protéines indispensables au fonctionnement des neurones, dont nous reparlerons plus bas), un arrêt de la croissance des neurites (prolongements des neurones qui leur permettent de communiquer) et une stimulation de la production de protéines inductrices de mort cellulaire. En fait, la cellule essaie de réagir en éliminant les protéines anormales, via un processus appelé



l'autophagie, mais ce système est à terme débordé d'où la mort de la cellule. IMS-088 a pour propriété d'augmenter fortement les capacités de l'autophagie, et le processus toxique de TDP-43 est inversé. Les neurofilaments sont à nouveau exprimés, les neurites repoussent, TDP-43 est relocalisée au noyau et la mort cellulaire n'a plus lieu.

L'équipe de J.P. Julien a développé un modèle de SLA chez l'animal compatible avec la SLA sporadique, et non plus avec TDP-43 mutée. Ils ont prélevé du liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients, ce liquide qui baigne le cerveau est obtenu par ponction lombaire. Nous savons depuis 1993, grâce aux travaux du Pr Couratier, de Limoges, que ce LCR est toxique pour les neurones. Hélas à ce jour, le facteur toxique est inconnu. L'équipe canadienne a injecté ce LCR durant plusieurs semaines dans les ventricules cérébraux de souris qui surexpriment naturellement la TDP-43 normale. Les conséquences de cette administration de LCR chez la souris sont évocatrices du processus de la SLA avec perte de poids, troubles de marche et faiblesse des postérieurs, réflexes vifs, amyotrophie, dégénérescence des jonctions neuromusculaires et troubles cognitifs. Au plan moléculaire, il existe une accumulation importante de TDP-43 dans le cytoplasme, TDP-43 forme des agrégats, les neurofilaments sont sous exprimés, comme dans les souris avec mutation TDP-43. C'est un modèle utile et important et les objectifs à venir sont d'une part d'identifier ce que contient ce LCR de patient SLA sporadique et de confirmer leur hypothèse à savoir que IMS-088 peut bloquer ou inverser ce processus toxique. Si c'est bien le cas, ils passeront rapidement, n'en doutons pas, en phase humaine rapidement.

Heureusement, la France n'est pas en reste et votre serviteur a présenté les résultats obtenus avec le dosage des neurofilaments (Nf) dans le sang des malades, dosage qui semble permettre de mieux déterminer le pronostic chez les malades, travail récemment publié (Thouvenot et collaborateurs, 2019).

D'autres résultats plus récents touchant au diagnostic de la SLA ont également été présentés. Nous l'avons dit plus haut, les Nf sont des protéines essentielles aux neurones. Ces protéines contribuent à ce que l'on appelle le cytosquelette des neurones, mais aussi au transport des molécules du noyau jusqu'au bout des neurites, dont certains font plus d'un mètre de long ! Depuis de nombreuses années, il a été montré que lorsque les neurones meurent, les Nf sont libérés dans les LCR et le taux mesuré est parallèle à l'intensité de la neurodégénérescence. C'est cette mesure, en particulier, qui a permis ces dernières années de montrer que lors d'un KO à la boxe, les taux de Nf augmentent fortement et pour plusieurs mois. Ces travaux ont été faits aussi dans le football et ont permis de montrer que le fait de faire une simple tête au foot, induisait une perte de neurones... L'inconvénient de ce dosage était sa limitation à la mesure dans le LCR. Les tech-

niques récentes ont révolutionné le dosage, qui peut désormais se faire de façon fiable dans le sang, avec une méthode nouvelle, le Simoa.

Nous avons prélevé du sang sur 198 patients atteints de SLA, dès leur première consultation, en même temps que le bilan classique, et analysé celui-ci en dosant NfL. NfL est la chaîne légère des neurofilaments, trois chaînes étant connues : légère, moyenne et lourde. Les sujets non malades ont des taux allant de 0 à 15, moyenne 7, alors que les SLA ont des taux allant de 8 à 400, moyenne 71. Nous avons pu montrer que les taux de NfL, prélevés rappelons-le dès la première consultation au centre, étaient corrélés au pronostic vital de la maladie ET que, comparé aux autres critères pronostiques de la SLA (perte de poids, forme de début, bilan respiratoire, échelle de handicap), les taux de NfL étaient indépendamment associés au pronostic (photo 5). C'est un point important qui peut nous permettre, enfin, de dire à un patient, dès le début, s'il a une forme lente, de bon pronostic, ou une forme agressive et, pour un neurologue, dans le cadre de son échange avec le patient et sa famille, cet élément est une des clés de la prise en charge. Nous dosons maintenant NfL chez tous les patients de façon à savoir si ce dosage peut aider, et comment, au diagnostic. Sur les 350 premiers sujets étudiés, nous avons pu montrer que le taux de NfL moyen d'une personne n'ayant pas d'atteinte neurologique était de 8, celui des sujets porteurs d'une maladie du motoneurone non SLA de 15 et celui des SLA de 85.

Cette différence est bien sûr très significative et c'est là un outil important pour les cliniciens. Ces résultats sur le pronostic et le diagnostic sont une avancée importante aussi pour les essais thérapeutiques, car ils permettront d'éviter d'inclure un patient qui n'a pas une SLA ou un patient qui a une SLA mais qui n'est pas évolutif, avec une plus grande certitude. Une étude multicentrique française pour doser NfL et aussi un autre Nf, pNfH, devrait être lancée l'an prochain par Montpellier, si le projet est retenu au financement des projets hospitaliers de recherche clinique.

Comme vous le voyez la recherche avance, petits pas par petits pas mais parfois, dans le cas des résultats du Dr Cleveland, avec des bonds de géant. Même si leur application clinique n'est pas pour cette année, un délai de 10 ans semble raisonnable pour dire que la thérapeutique de la maladie a de bonnes chances de bientôt se transformer.

À L'AGENDA PROCHAINEMENT...

Décembre 2019 : le symposium international de l'ALS/MND, Perth en Australie.

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

UN ESPOIR POUR VAINCRE LA SLA

Par le Dr Maria Grazia Biferi

La Sclérose latérale amyotrophique (SLA) est caractérisée par une dégénérescence progressive des motoneurones MNs entraînant la faiblesse musculaire, la perte de l'ambulation et l'invalidité chronique, menant à une mort précoce. Malgré des décennies de recherche effectuée pour caractériser et développer des traitements, aucun remède efficace n'a été disponible pour les patients SLA. L'échec des approches pharmacologiques traditionnelles peut être lié à un diagnostic tardif, à la complexité de la maladie et aux défis liés à la mise au point d'un médicament pouvant atteindre efficacement le système nerveux central (SNC).

Récemment, les approches de thérapie génique développées en recherche expérimentale ont montré des résultats prometteurs pour les maladies neurodégénératives. En effet, la thérapie génique peut être utilisée pour délivrer la version normale d'un gène muté, pour réduire l'expression d'un gène défectueux, pour introduire un facteur bénéfique ou pour modifier la mutation sur le génome.

Depuis décembre 2016, une thérapie génique, Nusinersen (Spinraza), est disponible pour une autre maladie du MN, l'amyotrophie spinale (SMA) liée à la perte du gène SMN. Ce traitement à base d'oligonucléotides antisens (ASO) permet une réexpression dans les MNs de la protéine SMN. Pour être efficaces, les ASO doivent être administrés à plusieurs reprises par voie intrathécale.

Afin de transduire de façon stable les MNs et de pallier à des injections répétées, les vecteurs viraux peuvent être utilisés pour délivrer les séquences thérapeutiques. En effet, les vecteurs dérivés de virus adéno-associés (AAV) de sérotype 9 ou 10, pouvant cibler efficacement les cellules du SNC, ont été testés dans plusieurs contextes précliniques avec des résultats très encourageants. En mai 2019, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le Zolgensma comme traitement à base d'AAV pour remplacer le gène SMN dans la SMA. Sa mise sur les marchés européen et japonais devrait avoir lieu prochainement.

Des stratégies de thérapie génique ont également été développées pour la SLA. Plus précisément, des ASO sont utilisés en essais cliniques pour deux formes familiales de SLA : celle liée aux mutations du gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1) (NCT02623699) et celle causée par une expansion de répétitions d'un hexanucléotides (HRE) dans le gène C9orf72 (la forme familiale la plus répandue) (NCT03626012). Dans le premier essai les ASO sont capables de réduire le niveau de la SOD1 toxique, dans le deuxième ils permettent de diminuer les HRE du gène C9orf72.

Différentes stratégies moléculaires ont été élaborées pour réduire la synthèse de la SOD1 mutée en utilisant l'AAV. Ces stratégies sont en cours d'étude préclinique aux Etats-Unis chez AveXis (AVXS-301), Voyager Therapeutics Inc, (VY-SOD101) et chez Apic Bio Inc, (APB-102).

En France, un groupe de recherche a utilisé un AAV de sérotype 10 pour exprimer des ASO afin d'éteindre l'expression de la SOD1 mutée chez un modèle murin. Grace aux résultats très encourageants obtenus en termes de survie des animaux, de préservation des MNs et d'amélioration de la fonction motrice, leur stratégie est aujourd'hui en développement préclinique.

Des efforts de recherche sont encore nécessaires pour identifier les mécanismes pathologiques de la SLA et donc pour développer des approches thérapeutiques appropriées. Avec les AAV, il sera possible de cibler des types cellulaires spécifiques impliqués dans la maladie et de délivrer différents types de transgènes. Ces efforts persistants dans cette direction pourraient mener à des interventions sur des voies communes aux formes familiales et sporadiques de SLA.



LES FAKE NEWS DE LA SLA

Par le Pr William Camu

LE VRAI DU FAUX...

Dans la maladie les patients SLA, une fois paralysés risquent de se couvrir d'escarres.

FAUX. Les escarres sont rares, voire exceptionnelles dans la SLA, sauf en cas de dénutrition majeure ou d'une autre cause associée comme un diabète déséquilibré. Pourquoi sont-elles si rares ? On ne le sait pas avec certitude, mais deux éléments au moins peuvent y contribuer. Tout d'abord, il n'existe pas de trouble de la sensibilité dans la SLA, donc l'organisme peut adapter les afflux de sang dans les zones comprimées et ainsi réguler les apports sanguins à la peau. Ensuite, depuis plus de 30 ans, il a été décrit que la peau, le derme, des malades s'épaississait progressivement avec l'évolution de la paralysie pour finir par réaliser un véritable « coussin » protecteur. Le mécanisme de cet épaississement est mieux cerné mais pas sa cause exacte.

Dans la SLA, on risque de mourir étouffé.

FAUX. L'étouffement est exceptionnel et résulterait d'une fausse route avec un morceau d'aliment très volumineux. Or, quand la déglutition ne marche plus, et bien... ça ne passe plus, sauf pour un patient qui ferait exprès, lors d'une tentative de suicide par exemple. Mais quand les patients nous disent craindre l'étouffement, ils pensent avant tout que l'insuffisance respiratoire mène « naturellement » à un étouffement. Cette erreur est due à la méconnaissance des processus respiratoires. Quand nos muscles sont trop faibles pour réaliser une respiration efficace et que la ventilation au masque, s'il y en a une, devient insuffisante, le corps n'arrive plus à éliminer le gaz carbonique, c'est ce que l'on nomme la carbonarcose. Celle-ci est responsable d'un endormissement progressif puis durant cet endormissement, le cœur s'arrête. C'est ce qui se passe dans la vaste majorité des cas et il est important que ce message passe auprès des patients dont la maladie devient menaçante au plan vital, ainsi qu'auprès de leurs familles.

Un patient SLA qui a du mal à respirer peut avoir besoin d'oxygène.

FAUX. Notre respiration a pour rôle de faire entrer l'oxygène ET de faire sortir le gaz carbonique (CO_2). Comme dit plus haut, quand les muscles s'affaiblissent, c'est le CO_2 qui augmente et qui devient le risque vital. À ce moment, le taux d'oxygène baisse un peu MAIS si l'on apporte de l'oxygène à dose importante, alors nos récepteurs sanguins considèrent que la respiration peut se ralentir puisque le taux d'oxygène a été rétabli. Conséquence : augmentation rapide du CO_2 et bien souvent décès. Seul un pneumologue ou un réanimateur a autorité pour poser l'indication d'oxygénothérapie dans la maladie et son indication principale est la pneumonie qui, elle, en bouchant les bronches, empêche cet oxygène de passer. Mais là encore, les médecins seront prudents et l'administreront progressivement tout en surveillant le taux de CO_2 .



Un patient SLA risque de mourir de faim s'il ne peut plus avaler.

FAUX... Sauf s'il refuse tout geste permettant de le nourrir. En effet, quand un patient voit ses capacités à déglutir se réduire puis disparaître, nous proposons de poser une gastrostomie, et au mieux, bien avant qu'il ne puisse plus avaler pour éviter des gestes urgents toujours plus compliqués à réaliser. La gastrostomie est un petit tube en silicone qui traverse le ventre pour aller dans l'estomac et qui permet à la fois d'hydrater et de nourrir le patient. D'une part, cela permet toujours de maintenir le poids et donc d'empêcher la dénutrition, mais surtout c'est un geste simple, rapide, pratiqué par un gastro-entérologue ou un radiologue interventionniste. De plus, pour les patients qui continuent à pouvoir avaler un peu, il n'y a pas de problème pour maintenir une alimentation orale, avec prudence toutefois, pour éviter les fausses routes et les infections respiratoires. En cas d'impossibilité de poser une gastrostomie, on peut avoir recours à la voie veineuse profonde soit via un cathéter périphérique appelé PICC Line, soit un cathéter veineux central ou Port-a-Cath®. Ces voies ont l'inconvénient d'exposer à un risque d'infection, ce qui fait que la pose et la gestion de la gastrostomie est bien plus simple. Il faut tout faire pour éviter la dénutrition qui a des conséquences très lourdes en termes de risque d'escarres, de rétractions articulaires, d'infections et de douleurs.

Le patient qui a du mal à avaler pourra prendre ses médicaments avec une compote.

FAUX. Cet aspect est peu connu, parfois même des soignants. En effet, la compote est composée en partie d'un végétal et en cas de fausse route, les végétaux dans les bronches exposent à un risque de pourrissement et donc d'infection car ces éléments, non animaux, ne peuvent pas être dégradés par notre organisme. Au contraire, les produits semi-liquides à base de lait, comme les crèmes dessert, vont pouvoir être progressivement dégradés même dans les bronches et exposent à bien moins de conséquences fâcheuses. Tout dépend bien sûr du volume qui est « passé de travers ». Donc, il est largement préférable, chez un sujet qui avale difficilement, d'utiliser les produits laitiers qui, par ailleurs, sont habituellement plus caloriques que les simples compotes.

La SLA est la « maladie du WIFI ».

FAUX. C'est un collègue qui nous a récemment alerté sur l'apparition de cette fake news sur internet, sous couvert d'un verbiage pseudo scientifique typique des charlatans. Le but poursuivi par ces personnes n'apparaît pas toujours clairement mais théorie du complot et activité sectaire ne sont jamais très éloignées, quand il ne s'agit pas de soutirer de l'argent à des gens désespérés par la gravité de leur maladie. Le pauvre WIFI est à la mode et hélas à la mode pour être accusé de tout et, ici de réellement n'importe quoi... Activité physique, pollution, produits toxiques de plusieurs types, hérédité, font partie des facteurs de risque identifiés de SLA. Via les cas de l'île de Guam, le rôle d'un facteur alimentaire pose question. Mais il faut arrêter d'accuser tout et n'importe quoi de donner la maladie, d'autant que les chercheurs ont nettement mieux cerné le processus de la maladie (cf Accolades récents).



RETOUR SUR LES JOURNÉES DE LA RECHERCHE FILSLAN / ARSLA

Les objectifs de ces Journées initialement destinées à identifier et mobiliser les chercheurs français dans le thème neurone moteur, susciter des échanges et collaborations scientifiques et privilégier les présentations de jeunes doctorants sur leurs travaux pour faire le point sur les axes en cours de développement semblent maintenant pleinement remplis. De plus cette année, la table ronde consacrée aux thérapies ciblées pour la SLA donne la preuve que la recherche porte espoirs dans la prise en charge des personnes atteintes.



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 lors des présentations orales et mais également à travers les 26 posters exposés :

- 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 Véronique PAQUIS (Ministère de la recherche et de l'Enseignement supérieur), et Anne-Sophie LAPOINTE (Cheffe de Projet Maladies Rares DGOS - Ministère de la Santé) qui ont confirmé le pilotage interministériel du Plan maladie rare 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 indiqué par le symbole



GÉNÉTIQUE ET MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

PROJET 1

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA SLA DUE À L'EXPANSION DE G4C2 DANS C9ORF72



Charlet-Berguerand N., [IGBMC](#), [CNRS UMR 7104](#), [Inserm U 1258](#), [Illkirch](#), 67400, France.

Une expansion des répétitions de GGGGCC (G4C2) dans le premier intron du gène C9ORF72 est la cause génétique la plus commune de la sclérose latérale amyotrophique et de la démence fronto-temporale (SLA / FTD). Malgré de gros efforts de recherche, les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels ces répétitions sont toxiques ne sont toujours pas clairs. Les hypothèses actuelles sont les suivantes :

1. Transcription des expansions des sens G4C2 et antisens C4G2 en ARN toxique qui se lie et séquestre des protéines de liaison d'ARN spécifiques. Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus sur l'identité et le degré de séquestration de ces protéines.
2. Un second mécanisme proposé est la traduction « répétée associée non-AUG (RAN) » du sens G4C2 et de répétitions étendues antisens C4G2 en protéines toxiques de répétition de dipeptides (DPR). Cependant, alors que la surexpression des protéines DPR avec des codons de démarrage ATG artificiels est toxique dans les cellules ou organismes modèles, ces protéines ne s'accumulent pas dans les parties touchées (moelle épinière dans la SLA, lobes frontaux et temporaux dans le FTD) du système nerveux chez les patients, remettre en question leur pouvoir pathogène.
3. Troisièmement, les répétitions étendues favorisent les changements épigénétiques qui entravent l'expression de C9ORF72, une protéine impliquée dans le trafic de vésicules et qui régule l'autophagie. Cependant, les organismes modèles knock-out pour C9ORF72 ne développent ni SLA ni FTD. De plus, aucun cas de SLA ou de FTD n'a été rapporté avec des mutations altérant la séquence codante de C9ORF72. Nous et d'autres avons découvert que les protéines DPR exprimées sous leurs codons de départ natifs sont présents à de faibles concentrations, leur accumulation étant empêchée par l'autophagie. Il est important de noter que la réduction de l'expression de C9ORF72 entraîne une autophagie sous-optimale qui altère la clairance des protéines DPR, ce qui entraîne leur accumulation toxique, aboutissant à la mort des cellules neuronales.

Ces résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme pathogène à double impact dans la SLA / FTD, où l'expression réduite de C9ORF72 synergise l'accumulation et la toxicité des protéines DPR.

Ce modèle, ses limites et les dernières données de la littérature seront discutés.

PROJET 2

UN NOUVEAU MODÈLE CONDITIONNEL PERMETTANT LA SUPPRESSION DU DOMAINE PY-NLS DE LA PROTÉINE FUS POUR ÉTUDIER LA SLA ET LA DFT

Cassel R., Dieterle S., De Tapia C., Perez M. et Dupuis L., [INSERM U1118, Strasbourg, France](#).

FUS (Fused in Sarcoma) est une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Elle est retrouvée sous forme d'agrégats cytoplasmiques chez certains patients atteints de SLA ou DFT tandis qu'elle est principalement nucléaire en condition physiologique. Pour modéliser cette délocalisation cytoplasmique de FUS, le laboratoire a caractérisé un modèle de souris permettant la suppression complète du domaine responsable de l'import nucléaire de FUS, le bien nommé «PY-NLS domain». Les souris homozygotes meurent à la naissance et montrent une perte marquée des neurones moteurs, tandis que les souris hétérozygotes développent des troubles moteurs légers et une apparition tardive de la neurodégénérescence. Pour analyser l'effet de la mutation homozygote chez la souris adulte, l'équipe a créé un nouveau modèle de souris, les Fus (loxPΔNLS) qui permet la troncation inducible de l'exon 15 du gène Fus, entraînant une perte du signal PY-NLS. Elle a croisé ces souris avec les souris Thy1Cre ERT2 YFP (SLICK-H mice) afin de cibler la mutation de FUS dans les neurones à projections longues. Deux semaines après l'induction au tamoxifène, elle a observé une recombinaison robuste dans le cortex et l'hippocampe (au niveau ADN, ARN ou protéique). L'analyse de FUS sur 2 épitopes différents montre que le niveau global de FUS est préservé tandis que le signal associé au domaine PY-NLS est drastiquement réduit.

Une étude de fractionnement nucléo-cytoplasmique a permis de remarquer que FUS était majoritairement nucléaire chez les souris WT alors que les souris mutées expriment FUS dans le cytoplasme. Que les souris soient homozygotes ou hétérozygotes, elles ne présentent pas ni de trouble moteur, ni de trouble cognitif deux mois après l'induction de la recombinaison. L'équipe a créé un nouveau modèle murin permettant d'induire spécifiquement la délocalisation cytoplasmique de FUS dans les neurones adultes.

PROJET 3

GÉNÉRATION PAR KNOCK-IN ET CARACTÉRISATION D'UN MODÈLE DE SLA-DFT BASÉ SUR L'EXPRESSION CONDITIONNELLE DU MUTANT CHMP2BINTRON 5

Liu H., Dirrig-Grosch S., Loeffler J.P. et René F., [Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, INSERM U1118, Université de Strasbourg, France](#)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence fronto-temporale (DFT) sont deux maladies neurodégénératives fatales qui constituent les deux extrêmes d'un même continuum génétique, clinique et histopathologique. Bien que dans chacune de ces pathologies des populations neuronales distinctes dégèrent sélectivement en début de maladie, il apparaît maintenant qu'elles présentent des mécanismes et des causes génétiques communes. En effet 15 à 20% des patients atteints de SLA développent une DFT et réciproquement. Parmi les gènes associés à ces deux maladies, des mutations du gène CHMP2B (Charged Multivesicular Body Protéine 2B) ont été observées chez des patients atteints de SLA, de DFT et de SLA-DFT. Trois modèles de souris transgéniques basés sur la surexpression du mutant CHMP2Bintron 5 sous contrôle de promoteurs hétérologues ont été générés [1-3]. Ces souris développent toutes, plus ou moins précocement, des phénotypes qui rappellent en partie la SLA et/ou la DFT en fonction du promoteur utilisé.

Références : [1] Isaacs AM, Johannsen P, Holm I, Nielsen JE; FReJA consortium. Frontotemporal dementia caused by CHMP2B mutations. *Curr Alzheimer Res.* 2011 May;8(3):246-51. [2] Vernay A, Therreau L, Blot B et al. A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet.* 2016 Aug 1;25(15):3341-3360. [3] Gascon E, Lynch K, Ruan H et al. Alterations in microRNA-124 and AMPA receptors contribute to social behavioral deficits in frontotemporal dementia. *Nat Med.* 2014 Dec;20(12):1444-51.

PROJET 4

LE DOUBLE RÔLE DU RÉCEPTEUR SIGMA-1 DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE



Couly S. (1)^a, Khalil B. (2)^a, Viguier V. (3), Roussel J. (4), Maurice T. (1), Liévens J.C. (1), (1) MMDN, INSERM, EPHE, UMR_S1198, Université de Montpellier, France. (2) Dpt of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA. (3) Plateforme MEA, Université de Montpellier, France. (4) IBMM, CNRS, UMR5247, Université de Montpellier, France.

Il est admis qu'un dysfonctionnement des mitochondries conduisant à une déplétion en ATP et à un stress oxydant joue un rôle clé dans la SLA. Le récepteur Sigma-1 (S1R) est une protéine chaperon du réticulum endoplasmique (RE) qui régule la respiration mitochondriale et la réponse cellulaire au stress du RE et à l'accumulation de radicaux libres. Récemment, un variant de S1R (S1R^{E102Q}) a été rapporté chez quelques patients familiaux atteints de la SLA. Cependant, l'impact de S1R^{E102Q} n'a pas encore été exploré in vivo. Les objectifs sont 1) de démontrer la toxicité de S1R^{E102Q} in vivo et 2) de déterminer si la surexpression de S1R natif aurait un impact sur TDP43, largement impliqué dans la pathogenèse de la SLA. Dans ce but, l'équipe utilisera des approches génétiques chez la drosophile.

La surexpression de S1R^{E102Q} dans les neurones de drosophile induit des déficits locomoteurs de manière dose-dépendante. Ils sont accompagnés d'une plus grande fatigabilité au niveau de la jonction neuromusculaire suite à une stimulation répétée des neurones. L'expression de S1R^{E102Q} induit une fragmentation plus élevée des mitochondries et une perte d'ATP, suggérant une dysfonction mitochondriale. Tandis que S1R^{E102Q} exacerbe les défauts locomoteurs des drosophiles exprimant TDP43, la surexpression de S1R natif améliore plutôt leurs performances locomotrices. Cette neuroprotection est associée à une production augmentée d'ATP et une meilleure résistance au stress oxydant. Nos données démontrent in vivo que S1R est à la fois impliqué directement dans la SLA et peut servir de cible thérapeutique potentielle.

PROJET 5

LA RÉGULATION DE L'ÉPISSAGE DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE PAR L'INTERACTION AVEC TDP-43 ET LES FACTEURS D'ÉPISSAGE SRSF1 ET SRSF2 ET LES CONSÉQUENCES SUR LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE



Campanari M.L. (1), Marian A. (1), González De Aguilar J.L. (2), Ciura S. (1), Kabashi E. (1), (1) Sorbonne Université, UPMC Paris 06, INSERM U1127, UMR CNRS 7225, Imagine Institute, Paris, France. (2) UMR_S 1118, Université de Strasbourg, France.

Une des plus précoces et fréquentes caractéristiques de la SLA est l'apparition d'anomalies structurales et fonctionnelles de la jonction neuromusculaire (JNM)^[1]. L'identification des composants moléculaires participant à la stabilisation de la JNM est donc essentielle pour développer des thérapies ciblées chez les patients atteints de SLA. La protéine de liaison à l'ARN et à l'ADN TDP-43 est considérée comme le marqueur pathologique de la SLA puisqu'elle représente le principal composant des inclusions protéiques retrouvées dans les 95 % des cas familiaux et sporadiques de SLA^[2]. Plus d'une décennie après la découverte de l'implication de TDP-43 dans la SLA, son rôle spécifique dans la pathogenèse de la SLA reste encore à élucider. À l'aide de données transcriptomiques uniques provenant de biopsies musculaires de patients atteints de SLA, l'équipe a identifié un ensemble de facteurs de transcription et d'épissage jouant un rôle clé dans le maintien de la JNM et précocement atteint au cours de la maladie, comme l'acétylcholinestérase (AChE) et son partenaire d'ancrage à la JNM, la sous-unité ColQ. En particulier, la présence d'AChE est fondamentale dans la stabilité de la JNM. En effet, une perte de son activité enzymatique entraîne une fragmentation des agrégats de récepteurs à l'acétylcholine^[3]. Dans les résultats préliminaires, l'équipe a étudié le rôle de TDP-43 dans la régulation de la transcription de l'AChE. En utilisant des modèles in vitro et in vivo, elle a démontré pour la première fois que TDP-43 interagissait fonctionnellement avec les facteurs d'épissage SRSF1 et SRSF2 pour contrôler un changement de variants d'épissage du transcrit de l'AChE, affectant ainsi son niveau et rôle dans la JNM. L'ensemble des données aide à mieux définir le rôle de TDP-43 et pourrait avoir un impact translationnel important sur le développement des thérapies spécifiques pour la SLA et les troubles neuromusculaires associés.

Références : [1] M.-L. Campanari, M.-S. García-Ayllón, S. Ciura, J. Sáez-Valero, and E. Kabashi, "Neuromuscular Junction Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Reassessing the Role of Acetylcholinesterase," *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 9, p. 160, Dec. 2016. [2] I. R. Mackenzie, R. Rademakers, and M. Neumann, "TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 10, pp. 995-1007, Oct. 2010.

PROJET 6

PATHOGÉNICITE DU TDP-43 ET MODIFICATIONS APRÈS TRANSLATIONNELLES DANS LA SLA

Chami A. (1), Hergesheimer R. (1), Corcia P. (1, 3), Andres C. (1, 2), Martineau P. (4), Blasco C. (1,2), Vourc'h P. (1, 2), (1) UMR 1253 Inserm, iBRAIN, Université de Tours, France. (2) Service de biochimie et de biologie moléculaire, CHU de Tours, France. (3) Service de neurologie, CHU de Tours, France. (4) IRCM Inserm, U896, Montpellier, France.

La formation d'agrégats de protéines dans ces motoneurones est impliquée dans la pathogenèse de la SLA. Réponse de transactivation (TAR). La protéine de liaison à l'ADN (TDP-43) est identifiée comme une protéine majeure dans ces agrégats. Cette protéine nucléaire est délocalisée dans le cytoplasme des motoneurones de la SLA, où elle forme des agrégats insolubles, ubiquitinés et hyperphosphorylés. Les études post-mortem sur la SLA ont également identifié plusieurs formes tronquées de TDP-43. La génération de fragments semble être impliquée dans la formation d'agrégats et pourrait augmenter la cytotoxicité. Les propriétés biochimiques et les rôles fonctionnels de ces fragments de TDP-43 sur la neurodégénérescence restent mal compris. L'équipe a tout d'abord répertorié les 7 sites de clivage responsables des formes tronquées de TDP-43 identifiées dans les cerveaux post-mortem de patients atteints de SLA. Fait intéressant, elle a identifié chez un patient SLA une nouvelle mutation dans l'un de ces sites, p.N291, qui est clivée par une asparaginyl endo-peptidase (AEP). Le clivage de TDP-43 sur chacun des cinq sites donnant lieu à deux fragments (régions N-terminale et C-terminale), elle a cloné les dix fragments de TDP-43 dans des plasmides. Les conséquences de leur expression sur l'agrégation des protéines, la longueur des neurites et la viabilité des cellules sont étudiées dans des lignées cellulaires neuronales motrices (NSC-34) et dans des cultures primaires de motoneurones. Afin d'étudier le pouvoir pathogène de ces formes tronquées de TDP-43 en relation avec l'agrégation, l'équipe a recherché des intracaps (scFv) capables de se lier à la protéine TDP-43 et d'empêcher l'agrégation de protéines. Le but de cette étude est de mieux comprendre le rôle des fragments de TDP-43 dans la physiopathologie de la SLA et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

PROJET 7

INFORMATION BANQUE DE CERVEAUX : LE DON DE TISSU NERVEUX POUR LA RECHERCHE



Artaud-Botté M.C. (1), Leclère S. (2, 3), Plu I. (4, 5), Boluda S. (3, 4), Seilhean D. (3, 4, 5), Duyckaerts C. (2, 3, 4, 5), (1) Association Neuro-CEB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France. (2) PRB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France. (3) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR, 7225, Paris, France. (4) Département de neuropathologie, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France. (5) Sorbonne Université, Paris, France.

La recherche sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) nécessite l'utilisation de tissu humain post mortem. Corrélée à l'analyse génétique, l'immunohistochimie a ainsi montré que la maladie est liée à des dépôts de protéines anormales dans le système nerveux central (TDP43, dans la plupart des cas; SOD1 ou FUS, dans certaines formes familiales). Mais les mécanismes par lesquels les protéines accumulées sont toxiques pour le système nerveux ne sont pas encore complètement connus. L'étude du tissu pathologique reste donc indispensable. Cette biobanque, initiée et soutenue par des associations de malades, a pour but de collecter des tissus prélevés post mortem chez des patients ou des sujets sains, afin de les mettre à disposition de la recherche. Le rôle de Neuro-CEB est d'informer les associations, les cliniciens, les patients et leurs familles, de l'intérêt et des modalités du don. La coordinatrice recueille les consentements et organise la logistique des prélèvements en collaboration avec un réseau de 15 centres hospitaliers.

Le corps est transporté vers le centre le plus proche dans les 48h qui suivent le décès et l'encéphale et la moelle épinière sont prélevés. Les neuropathologistes du réseau précisent le diagnostic en suivant un protocole établi. La moitié des échantillons prélevés est congelée et conservée à la PRB de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Les échantillons sont mis à la disposition des équipes de recherche sur la base d'un projet approuvé par un comité d'attribution.

Avec plus de 25 projets de recherche bénéficiaires par an, 35 publications, 700 cas prélevés et une certification qualité (NFS 96-900), la biobanque Neuro-CEB a acquis une renommée internationale.

Références : Site internet de la biobanque : www.neuroceb.org.

PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

PROJET 1

VÉSICULES EXTRACELLULAIRES CIRCULANTES DANS LA SLA : LES UTILISER OU LES CIBLER ?



Duguez S., [Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University, Londonderry, UK.](#)

La sécrétion de vésicules extracellulaires joue un rôle dans la communication intercellulaire de proximité mais également à distance. Les microvésicules et exosomes sont largement étudiés par la communauté scientifique à cause de leur contenu fonctionnel en ADN, ARN et protéines, de leur capacité à circuler via les différents fluides de l'organisme, et de leur capacité à interagir avec des cellules à proximité ou à distance. Les exosomes sont connus pour participer à la physiologie normale du système nerveux, mais également pour être impliqués dans la propagation de protéines neurotoxiques. Dans le contexte de la SLA, l'équipe a pu mettre en évidence que les cellules musculaires de patients secrètent des exosomes neurotoxiques, pouvant ainsi participer à la dégénérescence des motoneurones. De manière intéressante, d'autres études réalisées à partir de modèles murins ont montré que les exosomes sécrétés par les astrocytes ou oligodendrocytes pouvaient contenir des protéines associées à la SLA (eg p-TDP43, DPR, SOD1, etc). L'ensemble de ces études suggèrent que les exosomes véhiculeraient donc des molécules novices et pourraient ainsi participer à la propagation de la pathologie.

Parce que ces vésicules peuvent se retrouver dans le sang, de nombreux groupes tentent d'exploiter le contenu de ces vésicules circulantes afin d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la SLA. En fonction des sous populations de vésicules circulantes étudiées, (eg. exosomes issus de leukocytes, ou d'astrocytes etc), divers biomarqueurs potentiels pour le diagnostic ou la progression de la SLA ont été suggérés (eg. IL-6, p-TP43 etc). L'équipe, a (1) réussi à mettre au point une stratégie pour exploiter les vésicules musculaires circulantes, et (2) mis en évidence différents biomarqueurs potentiels de la SLA dans ces vésicules musculaires.

La poursuite de ces études du contenu des vésicules circulantes originaires de différents tissus sera informative quant à la compréhension des mécanismes associés à la SLA et à l'identification de cibles thérapeutiques.

PROJET 2

UN DÉFAUT MITOCHONDRIAL CHEZ LE MUSCLE PRÉCÈDE LA DÉGÉNÉRATION DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE ET LA MORT DU NEURONE MOTEUR CHEZ CHCHD10S59L

Genin E.C. (1)*, Madji Hounoum B. (2)*, Bannwarth S. (1), Fragaki K. (1), Lacas-Gervais S. (3), Mauri-Crouzet A. (1), Lespinasse F. (1), Neveu J. (1), Ropert B. (1), Augé G. (1), Cochaud C. (1), Lefebvre-Omar C. (4), Bigou S. (4), Chiot A. (4), Mochel F. (5), Boillée S. (4), Lobsiger C. (4), Bohl D. (4), Ricci J.E. (2), Paquis-Flucklinger V. (1), (1) UCA, Inserm U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, France. (2) UCA, Inserm U1065, C3M, Nice, France. (3) UCA, Centre Commun de Microscopie Appliquée, Nice, France. (4) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Universités, Paris, France. (5) Département de Génétique et CRMR Maladies Neurométaboliques de l'Adulte, APHP, Paris, France.

Récemment, l'équipe a fourni une base génétique montrant que le dysfonctionnement mitochondrial peut déclencher une maladie du motoneurone (MND). L'équipe a rapporté des patients porteurs de la mutation hétérozygote p.Ser59Leu dans CHCHD10, appartenant à une grande famille présentant une myopathie mitochondriale associée à la MND^[1]. Rapidement, l'équipe et d'autres ont signalé des mutations de CHCHD10 dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la démence frontotemporale (FTD) et d'autres maladies neurodégénératives. Elle a généré des souris knock-in (KI), portant la mutation p.Ser59Leu. Avant l'âge de 14 mois, toutes les souris KI ont développé une cardiomyopathie mitochondriale fatale associée à une mitophagie accrue. Les souris CHCHD10S59L / + ont également présenté une dégénérescence des neurones moteurs et de la jonction neuromusculaire (NMJ) avec hyper-fragmentation de la plaque terminale motrice et une perte modérée mais significative des motoneurones dans la moelle épinière lombaire au stade terminal de la maladie. A ce stade, l'équipe a observé des agrégats cytoplasmiques de TDP-43 dans les neurones spinaux. En outre, elle a constaté un déficit en OXPHOS dans le muscle de souris CHCHD10S59L / + à 3 mois en l'absence de perte de neurones dans la moelle épinière. Les effets pathologiques de la mutation p.Ser59Leu ciblent le muscle avant la NMJ et les motoneurones et, probablement, conduisent à un déficit en OXPHOS, à la perte de jonctions nerveuses et à la déstabilisation de la structure membranaire interne de la mitochondrie au niveau de la plaque terminale motrice de la NMJ, altérant la neurotransmission. Ces résultats sont en faveur d'un rôle clé du muscle dans la MND associé à des mutations de CHCHD10^[2].

Références : [1] Bannwarth S*, Ait-El-Mkadem S*, Chausseot A et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain*, 2014 Aug;137(Pt8):2329-45. [2] Genin E.C*, Madji Hounoum B*, Bannwarth S et al. Mitochondrial defect in muscle precedes neuromuscular junction degeneration and motor neuron death in CHCHD10S59L/+ mouse. *Acta Neuropathologica*, 2019 Mar 14, doi: 10.1007/s00401-019-01988-

PROJET 3

MODULATION DE L'ACTIVATION DES MACROPHAGES PÉRIPHÉRIQUES POUR RALENTIR LA PROGRESSION DE LA SLA



Berriat F. (1), Chiot A. (1), Ribon M. (1), Seilhean D. (1, 2), Millecamps S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C. (1), Boillée S. (1), (1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris, France. (2) Département de Neuropathologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Les cellules non neuronales participent à la progression de la SLA. En particulier, la suppression de la SOD1 mutée toxique dans les cellules microgliales, macrophages du système nerveux central, augmente la survie de souris modèles de SLA. Les cellules microgliales et les macrophages périphériques ont des origines développementales distinctes et sont très sensibles à leur environnement. Nous avons donc émis l'hypothèse que leur réaction à la progression de la pathologie pourrait être différente. Les données préliminaires montrent que les deux types cellulaires ont des profils d'expression significativement différents.

Notre hypothèse est que les macrophages pourraient avoir initialement une réponse trophique bénéfique au début de la perte axonale, puis basculeraient vers un profil d'expression plus neurotoxique. Nous recherchons donc des gènes dont la régulation varie au cours de la maladie dans les macrophages périphériques et utiliserons un protocole de greffe de moelle osseuse modifiée pour ces candidats afin d'étudier leur impact sur la progression de la SLA. L'objectif de ce travail est l'identification de cibles thérapeutiques à réguler dans les macrophages à la périphérie pour ralentir la dégénérescence des motoneurones.

PROJET 4

CARACTÉRISATION DES MACROPHAGES DANS LES FORMES FAMILIALES ET SPORADIQUES DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)



Ribon M.* (1), Hesters A.* (1, 2), Chiot A. (1), Amador M.D.M. (2), Bruneteau G. (2), Lenglet T. (2), Pradat P.F. (2), Le Forestier N. (2, 4), Couratier P. (3), Millecamps S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C.S. (1), Salachas F. (1, 2), Boillée S. (1)
 (1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, UPMC Paris 06 UMR S 1127, ICM, Paris, France.
 (2) CRMR SLA-IDF, Département de Neurologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (3) Service de Neurologie, CRMR SLA, CHU Dupuytren, Limoges, France. (4) Département de Recherche en Éthique, EA 1610 : Étude des Sciences et Techniques, Université Paris Sud/Paris Saclay, France.

*Contributions égales.

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la mort motoneuronale au cours de la SLA ne sont pas encore élucidés. Néanmoins les études de l'équipe sur des modèles murins ont montré que les cellules environnant les motoneurons jouaient un rôle important dans la dégénérescence, en particulier les cellules microgliales et les macrophages. Cependant le rôle des macrophages périphériques est bien moins décrit chez l'humain. L'objectif de cette étude est de caractériser les macrophages différenciés à partir de monocytes circulants de patients comparés à des contrôles afin de mettre en évidence un profil spécifique des macrophages SLA et un éventuel défaut de ces cellules lié aux gènes mutés responsables de la SLA chez certains patients.

Les monocytes de 21 patients (3 patients portant une mutation dans SOD1, 4 dans C9ORF72, 3 dans UBQLN2 et 11 formes sporadiques) ont été différenciés en macrophages puis activés par différents stimuli afin de les orienter vers un phénotype pro- ou anti-inflammatoire. L'expression de marqueurs exprimés à la surface des cellules, les cytokines sécrétées et les gènes exprimés en réponse aux stimuli ont été étudiés. Ces résultats préliminaires montrent que les macrophages de patients, bien que capables de se différencier et de s'activer comme les macrophages des individus contrôles, présentent des différences de réponses aux stimuli pro- et anti-inflammatoires au niveau transcriptomique. Des analyses protéiques sont en cours pour confirmer l'implication des macrophages dans la pathologie. Les macrophages périphériques pourraient constituer une cible privilégiée pour le développement de nouvelles thérapies.

PROJET 5

RECHERCHE DES BASES MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE L'HYPEREXCITABILITÉ CORTICALE DANS UN MODÈLE MURIN DE SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Brunet A. (1), Scekcic-Zahirovic J. (1), Chavant V. (2), Goumon Y. (2), Rouaux C. (1), (1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS UPR3212, Université de Strasbourg, France.

Chez de nombreux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA), une hyperexcitabilité corticale est retrouvée de façon précoce. Négativement corrélée à la survie, elle pourrait être déterminante dans le déclenchement et la progression de la maladie. S'il est bien établi qu'elle découle à la fois d'une augmentation de l'excitation et d'une baisse de l'inhibition corticales, ses origines cellulaires et moléculaires sont encore mal comprises. Élucider l'origine de l'hyperexcitabilité corticale dans la SLA permettrait de dégager potentiellement de nouvelles cibles thérapeutiques. Récemment, notre laboratoire a mis en évidence une altération très précoce de l'activité électrique du cortex cérébral des souris Sod1G86R, un modèle murin de SLA^[1]. Pour étudier l'origine de ces altérations fonctionnelles, nous combinons histologie, biochimie, spectrométrie de masse et expression génique, notamment après sélection de gènes candidats à partir de notre base de données transcriptomiques de neurones corticospinaux (neurones moteurs supérieurs) (NCS) purifiés à partir du cortex cérébral de souris adultes sauvages ou Sod1G86R^[2]. Nos premiers résultats d'immunofluorescence et d'hybridation in situ indiquent que les sous-types d'interneurones corticaux inhibiteurs ne sont pas affectés dans leur nombre ou dans leur répartition. Parallèlement, les niveaux de GABA, et de Glutamate demeurent inchangés entre souris Sod1G86R et sauvages.

Références : [1] Ripps ME, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, PNAS, 92, 689-693 (1995). [2] Marques C et al., Early alterations of RNA metabolism and splicing from adult corticospinal neurons in an ALS mouse model, bioRxiv, doi 10.1101/667733.

PROJET 6

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



Liu E. (1), Lefebvre C. (1), Salachas F. (1, 2), Lacomblez L. (2), Peyrin J.M. (3), Courte J. (3), Lobsiger C. (1), Millecamps S. (1), Boillée S. (1), Bohl D. (1), (1) ICM- INSERM U1127 - CNRS UMR-7225 - Sorbonne Université, Paris, France. (2) APHP, CRMR SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (3) CNRS UMR 8246 NPS-IBPS- UPMC -Sorbonne Université, Paris, France.

Dans la SLA, alors que l'initiation de la maladie est intrinsèque aux motoneurones, la progression de la maladie implique d'autres cellules telles que les cellules myéloïdes. Une particularité du motoneurone spinal consiste en sa double appartenance: (i) au système nerveux central, par son corps cellulaire au contact direct avec des cellules microgliales, et (ii) au système nerveux périphérique, par la présence de son axone se projetant vers le muscle et étant en contact avec des macrophages. Mais les effets respectifs et potentiellement néfastes de ces cellules sur les motoneurones sont encore peu connus. Ainsi, pour comprendre le rôle respectif des macrophages et des cellules microgliales sur la dégénérescence des motoneurones de patients SLA, nous avons généré des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSc) de patients porteurs de mutations dans les trois principaux gènes (C9orf72, SOD1, TARDBP) et nous avons mis au point des protocoles permettant l'obtention de motoneurones, de macrophages et de cellules microgliales à partir de ces différentes lignées d'iPSc SLA et contrôles. Ensuite, afin d'étudier les interactions directes entre d'une part les cellules microgliales et les somas des motoneurones, et d'autre part les macrophages et les axones des motoneurones, nous avons développé des co-cultures dans des puces microfluidiques. À présent, nous étudions la réponse inflammatoire, la toxicité des macrophages et celle des cellules microgliales au contact des motoneurones en réalisant des cultures croisées entre les différentes mutations et les contrôles. Moduler la réponse inflammatoire pourrait avoir un effet bénéfique pour la survie des patients SLA.

PROJET 7

ALTÉRATION DE L'INITIATION DE LA MARCHÉ ET DE LA PRÉPARATION MOTRICE DANS LA SLA

Abidi M. (1), De Marco G. (1, 2), Couillandre A. (1, 2), Feron M. (1), Mseddi E. (1), Termoz N. (1, 2), Querin G. (3, 4), Bede P. (3, 4, 5)*, Pradat P.F. (3,4)*† (1) CeRSM Laboratoire (EA-2931), UPL, Université Paris Nanterre, France. (2) COMUE Paris Lumières Université, Paris, France. (3) Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France. (4) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne University, Paris, France. (5) Computational Neuroimaging Group, Trinity College Dublin, Ireland.

*Ont contribué également en tant que co-derniers auteurs (principaux). † Auteur correspondant.

Notre hypothèse est que les patients SLA, présentant une atteinte des prédominante des motoneurones centraux (UMNp), présentent des déficiences lors de l'initiation de la marche et une altération de la préparation motrice, comparativement aux patients SLA présentant une atteinte prédominante des motoneurones périphériques (LMNp) et des sujets contrôles.

Dix-sept patients LMNp, 14 patients UMNp et 14 sujets contrôles ont participé à l'étude. Des évaluations cliniques, motrices et cognitives ainsi que des enregistrements d'initiation de la marche ont été réalisés.

Comparativement aux patients LMNp et aux sujets contrôles, les patients UMNp présentent une altération des ajustements posturaux anticipateurs (APA) et un déficit du contrôle postural dynamique avec un indice de freinage diminué. Les résultats IRMf ont montré une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral et de l'aire motrice supplémentaire, ainsi qu'une augmentation de l'activation du cervelet chez les patients UMNp comparativement aux sujets contrôles lors de la préparation du mouvement. Une augmentation de l'activation du cervelet a été également observée chez les patients UMNp comparativement aux patients LMNp.

Globalement, ces résultats mettent clairement en évidence une altération de l'initiation de la marche et de la préparation motrice chez les patients UMNp. Ces déficits sont associés à la coexistence de circuits présentant à la fois une augmentation et une diminution des activités cérébrales suggérant des modifications concomitantes neurodégénératives et adaptative de la SLA. Nos résultats pourraient avoir des implications cliniques pour l'adaptation de stratégies de réadaptation visant à améliorer l'initiation et la préparation de la marche chez les patients atteints de SLA.

PROJET 8

MISE AU POINT ET VALIDATION D'UN SYSTÈME DE STADIFICATION DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE



Luna J. (1), Couratier P. (1, 2), Lahmadi S. (2), Penoty M. (3), Fontana A. (4), Preux P.M. (1, 3), Copetti M. (4), Marin B. (1), (1) INSERM, Univ. Limoges, UMR_S 1094, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, CHU Limoges, France. (2) Service de Neurologie, CRM SLA, CHU Limoges, France. (3) Centre d'Epidémiologie de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, CHU Limoges, France. (4) Unit of Biostatistics, IRCCS 'Casa Sollievo della Sofferenza', San Giovanni Rotondo, Italy.

Deux systèmes de stadification ont été proposés pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA) : système King^[1] et système MITOS^[2]. Les systèmes sont basés sur la détermination d'étapes clés au cours de l'évolution clinique de la maladie. Toutefois, la recherche dans ce champ clinique est encore très préliminaire et la stadification n'est pas encore utilisée en pratique clinique.

L'objectif est de développer et valider un système de stadification dans la SLA. Une étude de cohorte représentée par les cas incidents de SLA diagnostiqués et suivis au centre de référence SLA de Limoges entre 2007 et 2016 avec une durée minimale du suivi de 18 mois. Les temps médians standardisés pour chaque stade ont été calculés. L'équipe a testé la validité des systèmes en utilisant un modèle multi-états dans le cadre d'un modèle de Cox. Les hazard ratios et leurs intervalles de confiance (IC 95%) étaient calculés pour chaque stade. La discrimination de chaque système, rapporté sous la forme d'un index de concordance^[3], était évaluée.

Au total, 298 cas ont été inclus. Les résultats obtenus permettent d'améliorer notre compréhension sur la progression de la SLA. Cependant, une meilleure caractérisation est envisageable. L'intérêt d'intégrer le dosage de neurofilaments aux systèmes de stadification pour prédire la progression de la maladie sera évalué dans une cohorte prospective.

Références : [1] Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2012;135:847-52. [2] Chiò A, Hammond ER, Mora C, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:38-44. [3] Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med.* 2011;30:1105-17.

PROJET 9

ÉTUDE DE L'INTÉRÊT DE LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRANIENNE INCLUANT LA TECHNIQUE DE TRIPLE STIMULATION DANS LA SLA, RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES



Grapperon A.M. (1), Lenglet T. (2), Delmont E. (1), Danel V. (3), Jomir L. (4), Guy N. (5), Parlanti A. (1), Pradat P.F. (2), Bernard E. (4), Devos D. (5), Verschueren A. (1), Attarian S. (1), (1) CRMR SLA, APHM, CHU Timone, Marseille. (2) CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. (3) CRMR SLA, CHU de Lille. (4) CRC SLA, CHU de Lyon. (5) CRC SLA, CHU de Clermont-Ferrand. (6) Pharmacologie Médicale & Neurologie, INSERM U1171, CHU de Lille.

L'atteinte des neurones moteurs centraux (NMC) dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut être difficile à mettre en évidence cliniquement car elle peut manquer en début de maladie ou être masquée par l'atteinte du neurone moteur périphérique. Les techniques électrophysiologiques par stimulation magnétique transcrânienne (SMT) telle que la technique de triple stimulation (TST) peuvent permettre de quantifier la dysfonction des NMC. L'objectif de l'étude multicentrique est de tester la SMT selon un protocole standardisé incluant la TST chez des patients SLA lors de leur bilan initial.

Les données cliniques et électrophysiologiques ont été obtenues dans le cadre du protocole PULSE (NCT02360891). Trois centres ont réalisé une étude des potentiels évoqués moteurs par SMT sur le muscle abductor digiti minimi en technique conventionnelle et en TST.

59 patients SLA ont été inclus. Cette étude montre la faisabilité de la TST de façon multicentrique sur un grand nombre de patients atteints de SLA et sa supériorité par rapport à la technique conventionnelle de SMT.

PROJET 10

L'ANALYSE NEUROPATHOLOGIQUE : UN SUPPORT PRÉCIEUX À L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS GÉNÉTIQUES



Millecamps S., ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, UPMC Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Les progrès dans le domaine de la génétique ont permis des avancées considérables pour la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) en identifiant de nombreux gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, sont responsables de la survenue de la maladie. Plusieurs voies cellulaires ont ainsi émergées et sont activement étudiées car elles sont devenues des cibles thérapeutiques privilégiées. La cohorte d'ADN de patients atteints de formes familiales (FALS) qui a été réunie depuis 2009 ne cesse de croître grâce au dynamisme des centres de références SLA français. L'analyse d'exomes permet aujourd'hui, dans un budget raisonnable, d'établir un aperçu des mutations présentes dans les gènes de SLA, d'autres maladies motoneuronales (comme la paraplégie spastique) ou de démence frontotemporale. Ces analyses permettent aussi de retrouver des liens de parentés ignorés ou de mettre en évidence des modes de transmission particuliers. Malgré ces avancées, la cause génétique de près d'un tiers des familles françaises atteintes de SLA (soit 150 familles de notre cohorte) n'est pas encore élucidée. L'un des problèmes majeurs reste l'interprétation des nombreux variants identifiés chez un individu donné. L'analyse neuropathologique détaillée des tissus port-mortem permet de vérifier, directement dans les motoneurons et les cellules qui les entourent, la localisation, l'accumulation, l'agrégation des protéines portant des mutations au caractère pathogène incertain et d'argumenter en faveur de leur toxicité. La récente implication de l'ARSLA à l'association NeuroCeb devrait permettre d'élargir la collecte de tissu nerveux central (cerveau et moelle épinière) de patients atteints de SLA. Ces tissus sont un apport très précieux pour la recherche. Ils permettront de prouver la pathogénécité de certains variants d'intérêt, d'élucider la cause génétique de familles françaises et pourront être mis à la disposition des scientifiques qui en feront la demande pour faire avancer leur projet.

PROJET 11

ANALYSE TRANSCRIPTOMIQUE LONGITUDINALE DE VOIES ALTÉRÉES DANS UN MODÈLE DE LA SLA-DFT BASÉ SUR L'EXPRESSION DU MUTANT CHMP2B^{INTRON5}



Waegaert R. (1), Dirrig-Grosch S. (1), Parisot F. (1), Keime C. (2), Henriques A. (1), Loeffler J.P. (1), René F. (1), (1) INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Université de Strasbourg, France. (2) IGBMC, INSERM U1258, CNRS, UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence fronto-temporale (DFT) constituent les deux extrêmes d'un même continuum génétique, clinique et histopathologique. En effet 15 à 20% des patients atteints de SLA développent une DFT et réciproquement. Des mutations dans le gène CHMP2B (Charged Multivesicular Body Protéine 2B) ont été trouvées chez des patients atteints de SLA, de DFT et de SLA-DFT. Cependant, on sait peu de choses quant aux modifications transcriptionnelles associées aux mutations CHMP2B conduisant à la maladie. Afin d'identifier les mécanismes dérégulés lors de la progression de la maladie l'équipe a réalisé une étude transcriptomique sur la moelle épinière de souris CHMP2B^{intron5}, un modèle qui développe des altérations motrices progressives associées à des symptômes de démence rappelant à la fois la SLA et la DFT^[1].

Son analyse fournit un instantané des événements transcriptomiques caractérisant la maladie à trois moments différents : avant l'apparition des symptômes moteurs lui donnant ainsi accès aux changements d'expression génique très précoces, mais également lorsque les symptômes moteurs deviennent détectables puis lorsque les souris sont paralysées. Ces résultats mettent en évidence une dérégulation précoce du système immunitaire et du métabolisme lipidique au stade asymptomatique bien que l'expression du transgène soit limitée aux neurones. L'apparition de symptômes moteurs est associée à la dérégulation de gènes liés au système neuronal avec en particulier des gènes impliqués dans le transport des ions et le transport des neurotransmetteurs. Cette étude fournit une base de données pour explorer les gènes candidats impliqués dans la pathogenèse de la SLA. Comprendre les mécanismes sous-jacents à ces altérations est d'une importance primordiale pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Références : [1] Vernay A, Therreau L, Blot B et al A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Hum Mol Genet. 2016; 25 : 3341-3360. 10.1093/hmg/ddw182.

PROJET 12

RECONNAISSANCE SÉLECTIVE DE CELLULES EN DÉGÉNÉRESCENCE & DE PROTÉINES AGRÉGÉES PAR PROPERDINE POUR CONTRER L'INFLAMMATION DANS LA SLA



Crabé R. (1), Salsac C. (1), Picot A. (1), Challuau D. (1), Scamps F. (1), Soustelle L. (1), Stover C. (2), Vincent T. (1, 3), Raoul C. (1), (1) Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France. (2) Département d'infectiologie, immunologie et de l'inflammation, Université de Leicester, Leicester, UK. (3) Département d'immunologie, Hôpital Universitaire de Montpellier, Montpellier, France.

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative induisant une paralysie progressive et une atrophie musculaire. Au-delà de la mort motoneuronale, principale caractéristique de la maladie, les composantes histologiques de la SLA sont l'inflammation et l'agrégation de diverses protéines. De nombreuses études ont démontré l'importance des mécanismes cellulaires non-autonomes dans l'installation et le développement de la maladie, dirigés essentiellement par la glie réactive et l'infiltration de cellules immunitaires. L'équipe a entrepris d'étudier le rôle de la properdine, une glycoprotéine circulante majoritairement produite par les leucocytes, dans le modèle murin SLA SOD1^{G93A}. Alors que son rôle comme seul régulateur positif connu de la voie alternative du système du complément est largement étudié, la properdine peut également servir de signal de reconnaissance pour la phagocytose des cellules apoptotiques et nécrotiques. L'équipe a montré que la properdine est exprimée dans la moelle épinière de souris SOD1^{G93A} à un stade symptomatique sous la forme de gros agrégats. Ces agrégats co-localisent avec des agrégats de la protéine mutante SOD1 mal repliées et sont souvent enveloppés par des cellules microgliales CD68+. D'autres données préliminaires indiquent que la properdine s'associe aux astrocytes présentant une chromatine décondensée. Ces deux observations suggèrent un rôle potentiel de la properdine dans la clairance d'événements pro-inflammatoires tels que l'agrégation protéique et la mort cellulaire. L'équipe souhaiterait explorer plus en détail le rôle de la properdine dans la SLA in vivo à l'aide de souris SOD1^{G93A} déficiente en Properdine. En 2017, une étude a révélé que properdine est le ligand endogène du récepteur de cytotoxicité naturelle 1 (NCR1)^[1]. L'équipe a mis en évidence que les astrocytes réactifs GFAP+ expriment NCR1 du début des symptômes au stade symptomatique chez la souris SOD1^{G93A}. Une étude in vivo est actuellement en cours pour mieux comprendre son incidence sur la maladie.

Référence : [1] Narni-Mancinelli E et al., "Complement factor P is a ligand for the natural killer cell-activating receptor NKp46", Sci. Immunol, Vol 2, Issue 10, eaam9628, 2017.

BIOMARQUEURS ET THÉRAPIES DANS LES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

PROJET 1

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : L'ORIGINE DES DIFFÉRENCES GÉOGRAPHIQUES

Couratier P. (1, 2), Luna J. (2), Preux P.M. (2), (1) [CRMRL SLA et autres maladies du neurone moteur CHU Limoges](#). (2) [INSERM UMR 1094 Université Limoges](#).

L'épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) s'est rapidement développée au cours des 30 dernières années. Un grand nombre de ces changements ont été déterminés à partir des résultats d'études de population sur la SLA menées au cours des 20 dernières années, principalement en Europe. Toutes les preuves convergent pour montrer que le risque de SLA est différent selon les continents et les ethnies. Dans un consortium de registres européens dénommé EURALS, les cas d'incidents de SLA provenaient d'une population source comprenant près de 24 millions de personnes en Europe et l'incidence estimée était de 2,2 pour 100 000 années-personnes pour la population en général. En revanche, d'autres études en population ont mesuré que l'incidence la plus faible en Asie de l'Est était de 0,89 pour 100 000 habitants et de 0,79 pour 100 000 en Asie du Sud. Une grande partie de l'Afrique, de l'Amérique latine et de l'Asie ne dispose d'aucune étude populationnelle. L'origine de la différence géographique de l'incidence de la SLA fait l'objet d'un débat. Elle est probablement expliquée en partie par une susceptibilité différente à des gènes (C9ORF72) et en partie à des facteurs de risque environnementaux. La disparition rapide des foyers de SLA à Guam, dans le Kii et dans l'Ouest de la Guinée souligne l'importance des changements de mode de vie et des facteurs environnementaux. Le projet Global Burden of Disease, qui vise à décrire la charge de toutes les maladies dans tous les pays du monde avec un protocole normalisé, a rassemblé des sources de données hétérogènes pour estimer la charge des maladies du motoneurone. Les changements démographiques liés à l'augmentation de l'espérance de vie et à la croissance de la population mondiale indiquent que la charge de la maladie du motoneurone se déplace rapidement vers 400 000 cas prévalents.

PROJET 2

ÉVALUATION DU COUPLAGE CORTICAL TRANSFRÉQUENCE MODIFIÉ EN TANT QUE BIOMARQUEUR DE L'HYPEREXCITABILITÉ CORTICALE DANS LA SLA

Scekic-Zahirovic J. (1), Fischer M. (1), Sinniger J. (1), Pradat P.F. (2), Marchand-Pauvert V.* (2), Goutagny R.* (3), Rouaux C.* (1), (1) [Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France](#). (2) [Inserm, UMR7371, Sorbonne University, Paris, France](#). (3) [LNCA, CNRS UMR7364, Université de Strasbourg, France](#).

*Contributions égales.

L'hyperexcitabilité corticale (CtHex) est une caractéristique précoce de la SLA sporadique et familiale, ainsi que d'autres maladies neurodégénératives qui affectent le cerveau. Il est important de noter que CtHex ne se trouve pas dans les maladies neurodégénératives qui ne touchent que la moelle épinière (maladie de Kennedy et SMA)^[1] et qui représentent les principales maladies confondantes dans le diagnostic de la SLA. CtHex pourrait donc représenter un biomarqueur utile pour le diagnostic différentiel de la SLA. Cependant, CtHex n'a été démontré qu'en utilisant la méthode de suivi du seuil de la stimulation magnétique transcrânienne à impulsions appariées

(ttTMS)^[1], une méthode qui s'avère difficile à utiliser avec la progression de la maladie, et dont le coût et la mise en œuvre complexe en limitent fortement l'utilisation en clinique. Par conséquent, de nouvelles approches sont nécessaires pour surveiller CtHEX.

À cette fin, l'équipe a d'abord effectué des enregistrements longitudinaux ElectroCorticoGraphic-ElectroMyo-Graphic-Video (ECoG-EMG-V) de 24 heures, avec des intervalles de 15 jours, sur le modèle murin Sod1G86R de la maladie. Ces résultats indiquent que les CFC thêta-gamma et thêta-rapide gamma ont été significativement diminués chez les souris Sod1G86R, de manière sélective pendant le sommeil rapide. Ce phénotype était présent dès l'âge de 45 jours, bien avant les premiers signes de dénervation de la jonction neuromusculaire, et est resté présent jusqu'au stade terminal de la maladie. Des résultats similaires ont été obtenus sur le modèle de souris Floxed SOD1G37R. Des travaux sont en cours pour déterminer si les CFC altérés résultent d'un déséquilibre excitation / inhibition corticale chez les souris Sod1G86R. Enfin, des patients sont inscrits et enregistrés pour évaluer le potentiel de biomarqueurs des CFC. L'analyse préliminaire des CFC d'un patient SLA révèle un fort découplage thêta-gamma par rapport au contrôle.

References : [1] Vucic, S. & Kiernan, M. C. Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics* 1-16 (2017). [2] Buzsáki, G. & Wang, X.-J. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 203-225 (2012). [3] Goutagny, R. et al. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before Aβ overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 37, 1896-1902 (2013).

PROJET 3

IRM DU CORDON SPINAL POUR LA DÉTECTION PRÉCOCE DE LA PATHOLOGIE PRÉSYMPTOMATIQUE CHEZ DES PORTEURS DE MUTATION C9ORF72 : UNE ÉTUDE DE NEUROIMAGING LONGITUDINALE

Querin G. (1, 2), Bede P. (3), El Mendili M.M. (2, 4), Li M. (2), Péllegriani-Issac M. (2), Rinaldi D. (5, 6), Catala M. (7), Saracino D. (5), Salachas F. (1), Camuzat A. (5), Marchand-Pauvert V. (2), Cohen-Adad J. (8), Colliot O. (5, 9, 10), Le Ber I. (5, 6, 11), Pradat P.F. (1, 2, 12), for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group, (1) APHP, Département de Neurologie, CRMR SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (2) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Université, Paris, France. (3) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College Dublin, Ireland. (4) Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA. (5) ICM, Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (6) CRMR Démences Rares ou Précoces, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (7) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, CNRS UMR7622, INSERM ERL 1156, IBPS, Paris, France. (8) NeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal, Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Université de Montreal, QC, Canada. (9) Aramis Project Team, Inria Paris, France. (10) Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images, ICM, Paris, France. (11) Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Center of Excellence of Neurodegenerative Disease, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (12) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, Ireland.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence frontotemporale (FTD) sont des affections neurodégénératives avec une grande partie des cas familiaux dus à des mutations du gène c9orf72. Des études d'imagerie cérébrale chez des porteurs asymptomatiques de C9orf72 ont montré une dégénérescence de la substance blanche (MW) et de la substance grise (GM) avant l'âge de 40 ans.

L'objectif de cette étude était de rechercher si une dégénérescence de la moelle épinière cervicale (SC) pouvait être détectée chez des porteurs asymptomatiques d'hexanucléotide c9orf72 en utilisant l'imagerie quantitative multimodale.

72 personnes asymptomatiques ont été inscrites à une étude prospective sur des parents au premier degré de patients SLA et FTD porteurs de la mutation c9orf72. 40 (C9+) étaient des porteurs.

Aucune différence significative n'a été observée entre les sujets de C9+ et de C9- âgés de moins de 40 ans en ce qui concerne les paramètres morphométriques et DTI à chaque instant.

L'imagerie SC cervicale des porteurs hexanucléotidiques c9orf72 ne détecte pas la dégénérescence chez les sujets de moins de 40 ans, mais une atrophie de la MW est observée chez les sujets de C9+ âgés de plus de 40 ans. Tandis que l'atrophie de la MW reste stable, une réduction progressive de l'AF dans le tractus pyramidal peut être détectée au suivi acquisitions.

L'IRM SC dans des conditions associées à c9orf72 est un outil puissant pour caractériser les changements pathologiques présymptomatiques et pour prédire la conversion phénotypique en SLA versus FTD.

PROJET 4

L'AMBROXOL HYDROCHLORIDE AMÉLIORE LES FONCTIONS MOTRICES ET PROLONGE LA SURVIE DANS UN MODÈLE DE SOURIS DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Bouscary A. (1, 2), Quessada C. (1, 2), Mosbach A. (1, 2), Callizot N. (3), Spedding M. (4), Loeffler J.P. (1, 2), Henriques A. (1, 2, 5), (1) [Université de Strasbourg, UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Strasbourg, France.](#) (2) [INSERM U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg, France.](#) (3) [Neuro-sys Innovative Research, Gardanne, France.](#) (4) [Spedding Research Solutions SAS, Le Vesinet, France.](#) (5) [Neuro-sys Innovative Research, Gardanne, France.](#)

De nombreuses données expérimentales suggèrent un lien entre le métabolisme des sphingolipides et la physiopathologie de la sclérose latérale amyotrophique^[1]. Le glucosylceramide (GlcCer) est un sphingolipide précurseur des gangliosides. La dégradation du GlcCer est réalisée par les enzymes GBA1 et GBA2, qui sont deux β -glucocérébrosidases (GBA). Les précédents résultats ont montré qu'inhiber GBA2 est bénéfique dans le modèle de souris SLA SOD1G86R^[2]. L'ambroxol hydrochloride, connu pour inhiber l'activité GBA2, est un médicament vendu en Europe avec une sécurité de l'emploi. Lorsque les souris SOD1G86R sont traitées à l'ambroxol, elles présentent des jonctions neuromusculaires préservées de la dénervation, des motoneurones préservés de la dégénérescence, mais également une amélioration des fonctions motrices et une augmentation de la durée de vie. Ainsi, ces données suggèrent que l'ambroxol est une approche pharmacologique prometteuse et font de l'ambroxol un candidat médicament potentiel pour la sclérose latérale amyotrophique.

Références : [1] Henriques A, Croixmarie V, Bouscary A et al., Sphingolipid metabolism is dysregulated at transcriptomic and metabolic levels in the spinal cord of an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2018;10:433. [2] Henriques A, Huebner M, Blasco H et al., Inhibition of β -Glucocerebrosidase Activity Preserves Motor Unit Integrity in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Scientific Reports* 2017; 7(1):5235.

PROJET 5

EXPLORATION DU POTENTIEL DE REPOSITIONNEMENT DE MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS POUR NEUROPATHIES

Gide J. (1), Barrault L. (1), Polvèche H. (1), Auboeuf D. (2), Boland A. (3), Deleuze J.F. (3), Tournois J. (1), Roussange F. (1), Kabashi E. (1), Abramov A.Y. (6), Peschanski M. (1), Martinat C. (4) and Baghdoyan S. (4), (1) [CECS I-STEM, Corbeil-Essonnes, France.](#) (2) [Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule, ENS Lyon, France.](#) (3) [CEA/Centre National de Génotypage, Evry, France.](#) (4) [U861 INSERM, I-STEM, Corbeil-Essonnes, France.](#) (5) [Institut Imagine, Paris, France.](#) (6) [Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology Queen Square, London, WC1N 3BG, UK.](#)

L'équipe a exploré le potentiel de repositionnement de médicaments pour le traitement de maladie neuromusculaires rares. Dans ce but, elle a traité des dérivés de cellules souches pluripotentes par 50 médicaments à la dose unique de 10 μ M pendant 24 heures et a analysé par une approche de séquençage à haut débit les perturbations moléculaires induites afin d'identifier celles qui pourraient présenter un potentiel thérapeutique. Par cette approche, elle a mis en évidence un composé capable d'augmenter l'expression du gène SQSTM1 /p62 dont la perte de fonction a été associée à des cas de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) mais aussi de démence Fronto-temporale (FTD). Par des expériences d'immunofluorescence et de Western blot réalisées dans des fibroblastes de patients, elle a validé la capacité de ce composé à induire le niveau d'expression de SQSTM1 et stimuler le flux autophagique mesuré par modification de la protéine LC3. Ces résultats ont été confirmés dans des motoneurones différenciés à partir de cellules souches embryonnaires humaines.

Pour explorer davantage le potentiel thérapeutique de ce composé, l'équipe a généré des cellules souches pluripotentes humaines SQSTM1^{+/−} par la technologie CRISPR-Cas9 qui pourront être différencier en motoneurones. Parallèlement à ces expériences réalisées in vitro, l'effet de la molécule a été testé dans un modèle de perte de fonction de SQSTM1 chez le Zebrafish. Les expériences de TEER (Touch-Evoked Escape Response) test montrent que le composé identifié présente un effet bénéfique sur la mobilité des poissons sans induire de toxicité. En conclusion, l'équipe a identifié une molécule qui semble présenter des propriétés de repositionnement pour des pathologies associées à une perte de fonction du gène SQSTM1. Des expériences réalisées sur des formes d'ALS causées par accumulation d'agrégats TDP-43 cytotoxiques nous permettront de déterminer s'il peut également présenter un intérêt pour d'autres mutations causales de la maladie.

PROJET 6

LA STIMULATION PHRÉNIQUE INTRADIAPHRAGMATIQUE ALTÈRE LE DÉVELOPPEMENT DE LA RÉINNÉRVATION DIAPHRAGMATIQUE DANS LA SLA



Guimarães-Costa R. (1, 2), Niérat M.C. (3), Rivals I. (3, 4), Morélot-Panzini C. (3, 5), Romero N.B. (6), Menegaux F. (7), Salachas F. (1), Gonzalez-Bermejo J. (3, 8), Similowski T.* (3, 5), Bruneteau G.* (1, 9),
 (1) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, CRMR SLA, Paris, France. (2) CIC 1422, ICM, Paris, France. (3) Sorbonne Université, INSERM, UMR51158, Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France. (4) Équipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, Paris, France. (5) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation, Paris, France. (6) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, Paris, France. (7) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Chirurgie Générale et Endocrinologie, Paris, France. (8) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité fonctionnelle SSR respiratoire, Paris, France. (9) Sorbonne Université, Inserm UMR5974, Association Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France.

*Contributions égales.

La stimulation phrénique intradiaphragmatique a été associée à une surmortalité significative lors de deux essais récents, contrôlés et randomisés, dans la SLA (étude DiPALS^[2], étude RespStim-ALS^[1]).

L'objectif de cette étude était d'identifier si l'effet délétère de la stimulation phrénique dans la SLA pourrait être en rapport une action négative de la stimulation intramusculaire sur la réinnervation compensatrice du diaphragme.

Les caractéristiques histologiques du diaphragme ont été déterminées chez 19 patients dans le groupe « stimulation active » et 20 patients dans le groupe « stimulation factice » (« sham »), à partir d'échantillons biopsiques obtenus au cours de l'intervention chirurgicale pour implantation des électrodes.

La proportion de fibres musculaires atrophiques et de fibres « groupées » (conséquence du phénomène de dénervation-réinnervation) étaient similaire dans les deux groupes au départ. L'amplitude maximale moyenne des PUMs augmentait nettement au fil du temps après l'implantation – reflétant l'augmentation de la taille de l'unité motrice en rapport avec un processus de réinnervation compensatrice efficace – chez les patients du groupe « sham », mais pas dans le groupe « actif ».

Ces résultats suggèrent que la stimulation phrénique a empêché le développement de la réinnervation diaphragmatique, entraînant une détérioration plus rapide de la fonction respiratoire et une réduction de la survie.

Références : [1] McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14:883-892. [2] Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15:1217-1227.

PROJET 7

ÉTUDE DES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE SURVIE DES PATIENTS SLA AU MOMENT DE L'INDICATION D'UNE VENTILATION NON INVASIVE

Larricq A. (1), Lautrette G. (1), Lajoix L. (2), Couratier P. (1), (1) CRMR SLA, CHU Limoges, France. (2) Alair-Avd, France.

Le but de cette étude était d'évaluer la survie globale des patients SLA au stade 4b du King's staging (indication à la mise en place d'une VNI) en fonction de sa mise en place ou non et de la compliance. Les objectifs secondaires étaient de décrire les critères ayant permis de définir le stade 4b, les critères opérationnels et le délai de mise en place de la VNI en pratique clinique, les facteurs de bonne compliance ainsi que les raisons d'absence de ventilation. 251 patients suivis entre 2010 et 2016 et remplissant les critères du stade 4b ont été inclus. Leur médiane de survie au stade 4b était de 14 mois et les facteurs de mauvais pronostic étaient un âge avancé et un score ALSFRS-R faible. La survie médiane des 125 patients ventilés et compliant (> 4 h à 1 mois) était évaluée à 17 mois, significativement supérieure à la médiane des 54 patients ventilés non compliant (11 mois) elle-même supérieure à la médiane des 72 patients non ventilés (7,2 mois). Le critère définissant le stade 4b était le plus souvent la dégradation du SNIP, alors qu'en pratique clinique, la dégradation de la CVF était le plus utilisé pour proposer une VNI. Parmi les causes d'absence de VNI, dans 50% des cas elle n'était pas proposée par les cliniciens et dans 25% des cas elle était refusée par les patients. Ces résultats confirment qu'une ventilation d'au moins 4 h/j améliore la survie des patients SLA.

THÉRAPIES CIBLÉES DES SLA GÉNÉTIQUES ET AU-DELÀ POUR LES SLA SPORADIQUES

PROJET 1

STRATÉGIES DE THÉRAPIE GÉNIQUE MÉDIÉES PAR AAV POUR DES TROUBLES DU NEURONE MOTEUR ET PERSPECTIVES POUR LE TRAITEMENT DE CAS DE LA SLA FAMILIALE



Cappella M. (1), Cohen-Tannoudji M. (1), Marais T. (1), Astord S. (1), Giroux B. (1), Besse A. (1), Bohl D. (2), Barkats M. (1), Biferi M.C. (1), (1) Centre de Recherche en Myologie – Sorbonne Université – INSERM U974 – Association Institut de Myologie (AIM), Paris, France. (2) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) INSERM U 1127 – CNRS UMR-7225 – Sorbonne Université, Paris, France.

Un produit de thérapie génique à base de virus a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement des formes pédiatriques de l'atrophie musculaire spinale, une maladie du motoneurone (MN). Cette réalisation ouvre des perspectives pour l'application de méthodes similaires dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et en particulier dans les formes de SLA liées à SOD1 ou C9ORF72 (C9).

Les vecteurs viraux dérivés du sérotype 9 ou 10 du virus adéno-associé (AAV) avec un génome double brin peuvent transduire de manière stable les MN dans le système nerveux central. Les vecteurs AAV9 ont ainsi été utilisés pour délivrer de l'ARN en épingle à cheveux court (shRNA) afin de faire taire l'expression de SOD1 chez des souris SLA après une administration intraveineuse (IV), prolongeant la durée de vie des souris traitées^[1]. D'autres groupes ont utilisé des particules d'AAV10 pour administrer des microARN artificiels dans des modèles animaux SOD1, y compris des primates non humains, en suivant différentes voies d'administration^[2]. Ces différentes approches sont actuellement en développement préclinique pour la traduction clinique.

L'équipe a utilisé un AAV10 pour délivrer des séquences antisens (AS) afin de réduire l'expression de SOD1 chez des souris SOD1. Les AS ont été conçus pour induire le saut de l'exon 2 du pré-ARNm de SOD1 humain afin de produire un ARNm avec une dégradation prématurée de l'ARN activant un codon. Les séquences AS ont été délivrées à l'aide d'un petit ARN nucléaire U7 et ont été injectées par administration IV et intracérébroventriculaire combinée de l'AAV10 à des souris SOD1. Cette approche a entraîné une augmentation de la survie chez les souris SOD1 injectées à la naissance ou à l'âge de 50 jours (respectivement de 92 % et 58 %)^[3]. Les travaux précliniques visant à soutenir la traduction clinique de cette thérapie génique sont en cours. En parallèle, l'équipe teste une approche similaire pour le C9-ALS in vitro et in vivo. Plus précisément, elle a produit des constructions U7-AS pour réduire les foyers d'ARN, le dipeptide toxique et préserver simultanément l'expression de C9.

La stratégie AAV-U7-AS combine les propriétés des séquences AS et des vecteurs AAV et constitue une alternative viable aux autres méthodes de désactivation pour une thérapie génique efficace de la SLA.

Références : [1] K. D. Foust et al., Therapeutic AAV9-mediated suppression of mutant SOD1 slows disease progression and extends survival in models of inherited ALS. *Mol Ther* 21, 2148-2159 (2013). [2] B. van Zundert, R. H. Brown, Jr., Silencing strategies for therapy of SOD1-mediated ALS. *Neurosci Lett* 636, 32-39 (2017). [3] M. C. Biferi et al., A New AAV10-U7-Mediated Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in an ALS Mouse Model. *Mol Ther* 25, 2038-2052 (2017).

PROJET 2

DES ANTICORPS CIBLANT LA PROTÉINE TDP-43 POUR LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Pozzi S. (1), Thammisetty S.S. (1), Codron P. (2), Rahimian R. (1) Plourde K.V. (1), Soucy G. (1), Bareil C. (1), Phaneuf D. (1) Kriz J. (1), Gravel C. (1), Julien J.P. (1), (1) Département de psychiatrie et neurosciences, Université Laval et centre de recherche CERVO, Québec, Canada G1J2G3. (2) MITOVASC Institute, Université d'Angers.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par la dégénérescence progressive des motoneurons. Un événement marquant a été la découverte d'une protéine de liaison à l'ADN de 43 kDa (TDP-43) à réponse de transactivation, composant majeur des inclusions ubiquitinées trouvées dans la plupart des cas de SLA. Il y a quelques années, l'équipe a découvert que la pathologie de la TDP-43 était associée à la dérégulation de l'activité du facteur nucléaire-kappa B (NF-KB) et qu'il existait une interaction entre p65 NF-KB et le motif de reconnaissance 1 (RRM1) de l'ARN du TDP-43, un domaine également impliqué dans une agrégation anormale de TDP-43. Ces découvertes ont amené l'équipe à développer des anticorps (Abs) à double action pour bloquer l'interaction de TDP-43 avec p65 NF- B et pour atténuer l'agrégation cytoplasmique de TDP-43. Elle a sélectionné un Ab appelé E6 qui était le plus efficace pour interférer avec la liaison de p65 NF- B au TDP-43. À partir des cellules d'hybridome E6, elle a également dérivé des anticorps anti-scFv. L'expression des anticorps anti-scFv dans des cellules en culture s'est avérée conduire à un excès de TDP-43 cytoplasmique en dégradation induite par le protéasome et l'autophagie. La découverte que l'anticorps dirigé contre le domaine RRM1 n'interférait pas avec la fonction nucléaire de TDP-43 était d'une importance particulière. La libération par un AAV d'un anticorps scFv dirigé contre TDP-43 était capable de réduire les niveaux cytoplasmiques de TDP-43 et de réduire les déficits comportementaux chez les souris transgéniques exprimant les mutants TDP-43A315T ou TDP-43G348C. À la recherche d'une alternative à l'utilisation des vecteurs AAV, l'équipe a récemment découvert qu'il existait une pénétration intra-neuronale efficace d'anticorps complets après leur injection dans le liquide céphalorachidien (LCR). De plus, elle a également constaté que l'injection intrathécale chronique de notre anticorps monoclonal complet contre le domaine RRM1 réduisait le rapport cytoplasmique / nucléaire de TDP-43 chez des souris transgéniques exprimant le mutant TDP-43A315T. Ces résultats ont prouvé que des anticorps ciblant le domaine RRM1 de TDP-43 pourraient fournir des pistes thérapeutiques pour les protéinopathies de TDP-43.

Références : Pozzi S, Thammisetty SS, Codron P, Rahimian R, Plourde KV, Soucy G, Bareil C, Phaneuf D, Kriz J, Gravel C, Julien JP. (2019) Virus-mediated delivery of antibody targeting TAR DNA-binding protein-43 mitigates associated neuropathology. *J Clin Invest.* 129(4):1581-1595.

PROJET 3

DÉVELOPPEMENT THÉRAPEUTIQUE DES OLIGONUCLÉOTIDES ANTISENS (ASOS) DANS LA SLA FAMILIALE ET SPORADIQUE

Lagier-Tourenne C., Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA.

Des répétitions étendues de GGGGCC dans une région non codante du gène C9ORF72 représentent la cause génétique la plus commune de la sclérose latérale amyotrophique et de la démence frontotemporale. Plusieurs mécanismes pathogènes ont été proposés, notamment une perte de fonction due à une expression réduite de C9ORF72 et / ou une toxicité dérivée des ARN contenant une expansion. En générant plusieurs modèles murins, l'équipe a identifié le gain de toxicité en tant que mécanisme central de la maladie et avons établi la dégradation induite par les oligonucléotides antisens (ASO) des ARN expansés en tant qu'approche thérapeutique significative pour la SLA / FTD liée à C9ORF72. Les ASO sont des oligonucléotides simples monocaténaux qui peuvent être conçus pour s'hybrider à des ARN spécifiques et moduler l'expression génique par le biais de divers mécanismes. En fonction des modifications chimiques, les ASO peuvent induire une dégradation des cibles d'ARN médiée par la RNase H ou moduler l'épissage de l'ARN par recrutement différentiel de protéines de liaison à l'ARN. Les thérapies à base de ASO sont maintenant utilisées dans plusieurs troubles neurodégénératifs, y compris la SLA familiale due à des mutations de SOD1 ou à des extensions de C9ORF72. De manière remarquable, des stratégies thérapeutiques à médiation ASO sont également en cours d'élaboration pour lutter contre la SLA sporadique en réduisant l'ataxine 2, un modificateur de la toxicité du TDP-43, ou en atténuant l'épissage anormal et la polyadénylation prématurée du transcrit codant pour la stathmine 2, une cible majeure de l'ARN du TDP-43.

PRIX JEUNES CHERCHEURS

C'est devenu une tradition... Depuis 2015, à l'occasion des Journées de Recherche, l'ARSLA remet deux prix (d'un montant de 2500€ 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 2019, sélectionnés par le Conseil Scientifique de l'ARSLA, les lauréats sont **Roxane Cabré** et **Matthieu Ribon**.

Roxane Cabré a présenté les résultats de ses travaux: « Reconnaissance sélective des cellules en dégénérescence & de protéines agrégées par properdine pour contrer l'inflammation dans la sla » dont voici un résumé :

La SLA est une maladie neurodégénérative induisant une paralysie progressive et une atrophie musculaire. Au-delà de la mort motoneuronale, principale caractéristique de la maladie, les composantes histologiques de la SLA sont l'inflammation et l'agrégation de diverses protéines. De nombreuses études ont démontré l'importance des mécanismes cellulaires non-autonomes dans l'installation et le développement de la maladie, dirigés essentiellement par la glie réactive et l'infiltration de cellules immunitaires. Nous avons entrepris d'étudier le rôle de la properdine, une glycoprotéine circulante majoritairement produite par les leucocytes, dans le modèle murin SLA SOD1^{G93A}. Alors que son rôle comme seul régulateur positif connu de la voie alternative du système du complément est largement étudié, la properdine peut également servir de signal de reconnaissance pour la phagocytose des cellules apoptotiques et nécrotiques. L'équipe a montré que la properdine est exprimée dans la moelle épinière de souris SOD1^{G93A} à un stade symptomatique sous la forme de gros agrégats. Ces agrégats co-lo-

calisent avec des agrégats de la protéine mutante SOD1 mal repliées et sont souvent enveloppés par des cellules microgliales CD68+. D'autres données préliminaires indiquent que la properdine s'associe aux astrocytes présentant une chromatine décondensée. Ces deux observations suggèrent un rôle potentiel de la properdine dans la clairance d'événements pro-inflammatoires tels que l'agrégation protéique et la mort cellulaire. L'équipe souhaite explorer plus en détail le rôle de la properdine dans la SLA in vivo à l'aide de souris SOD1^{G93A} déficiente en Properdine. En 2017, une étude a révélé que properdine est le ligand endogène du récepteur de cytotoxicité naturelle 1 (NCR1)^[1]. L'équipe a mis en évidence que les astrocytes réactifs GFAP+ expriment NCR1 du début des symptômes au stade symptomatique chez la souris SOD1^{G93A}. Une étude in vivo est actuellement en cours pour mieux comprendre son incidence sur la maladie.

Matthieu Ribon a présenté les résultats de ses travaux: « Caractérisation des macrophages dans les formes familiales et sporadiques de SLA » dont voici le résumé :

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la mort motoneuronale au cours de la SLA ne sont pas encore élucidés. Néanmoins les études de l'équipe sur des modèles murins ont montré que les cellules environnant les motoneurons jouaient un rôle important dans la dégénérescence, en particulier les cellules microgliales et les macrophages. Cependant le rôle des macrophages périphériques est bien moins décrit chez l'humain. Notre hypothèse est que les macrophages périphériques et notamment ceux au contact des axones des motoneurons pourraient contribuer directement à la neurodégénérescence. L'objectif de l'étude est de caractériser les macrophages différenciés à partir de monocytes circulants de patients comparés à des contrôles afin de mettre en évidence un

profil spécifique des macrophages SLA et un éventuel défaut de ces cellules lié aux gènes mutés responsables de la SLA chez certains patients. Les monocytes de 21 patients (3 patients portant une mutation dans SOD1, 4 dans C9ORF72, 3 dans UBQLN2 et 11 formes sporadiques) ont été différenciés en macrophages puis activés par différents stimuli afin de les orienter vers un phénotype pro- ou anti-inflammatoire.

L'expression de marqueurs exprimés à la surface des cellules, les cytokines sécrétées et les gènes exprimés en réponse aux stimuli ont été étudiés.

Les résultats préliminaires montrent que les macrophages de patients, bien que capables de se différencier et de s'activer comme les macrophages des individus contrôles, présentent des différences de réponses aux stimuli pro- et anti-inflammatoires au niveau transcriptomique. Des analyses protéiques sont en cours pour confirmer l'implication des macrophages dans la pathologie. Les macrophages périphériques étant plus facilement accessibles que les macrophages du système nerveux central, la microglie, ils pourraient constituer une cible privilégiée pour le développement de nouvelles thérapies.



PAROLE DE MALADE

Parce qu'ils nous guident au quotidien dans l'orientation des actions à mener, les témoignages des malades et de leurs proches sont indispensables. Leur vécu et leurs mots, aussi tragiques soient-ils, sont souvent porteurs d'espoir. C'est pourquoi nous tenons à rendre hommage à ces personnes en publiant leurs récits.

Je m'appelle Michel Perozzo, j'ai 54 ans et j'ai été diagnostiqué en juin 2015 de la maladie de Charcot. Au moment du diagnostic, je dirigeais la filiale française d'un laboratoire pharmaceutique, spécialisé dans la recherche et la commercialisation de médicaments pour soigner les personnes vivant avec le VIH.

Je participe aux travaux du conseil scientifique de l'ARSLA depuis le début de l'année 2019. Mon objectif est de contribuer à ce conseil en exprimant mon point de vue en tant que patient.

Au début de l'été, j'ai ressenti le besoin d'écrire à mes proches un message pour faciliter la communication entre nous. Car même avec mes meilleurs amis, le fait que je ne parle plus conjugué à la perte d'expressivité de mon visage les mettaient mal à l'aise. J'ai écrit ce texte en pensant à ce qu'ils pouvaient se poser comme questions sur mes réactions quand nous sommes ensemble. Je l'ai fait avec des références musicales ou cinématographiques qui nous sont communes.

Leurs réactions ont été tellement positives que je le partage dorénavant avec tous mes interlocuteurs. À chacun de trouver son mode d'emploi !

« Comment ça marche un mec de 54 ans avec une SLA ? » vous vous êtes sûrement posé la question un jour, eh bien, voici quelques éléments de réponse.

D'abord, ça ne marche plus. Ça marche pendant un an, et puis après, ça roule. C'est important, parce que c'est comme ça avec cette maladie, tout évolue. C'est d'ailleurs pour ça que ce texte s'appelle version 1.0, il y aura forcément des changements qui nécessiteront une nouvelle version.

Chapitre 1. Where is my mind ? (Pixies)

Le truc cool, avec la SLA, en plus d'avoir les entrées gratuites dans les musées et la possibilité de passer devant tout le monde dans les files d'attente, c'est que le cerveau n'est pas touché. Je fais autant de blagues qu'avant, mais je mets plus de temps à les sortir, et quand j'y arrive, c'est souvent à contretemps. Frustrant ! Concrètement, cela signifie que vous pouvez me parler de tout ce que vous voulez, à la même vitesse, et au même niveau sonore qu'avant (comme l'a dit Maxime sur un t-shirt qu'il m'a offert « aphone mais pas sourd »). Donc, même si je ne réagis pas toujours quand vous me parlez, continuez, je vous écoute !

La maladie n'affecte pas la mémoire. Tout est là. C'est parfois difficile à vivre, parce qu'il y a toujours un moment, une situation où on ramène ce qu'on vit à ce qu'on a été, et ça fait mal. Mais les souvenirs ont des vertus positives et je suis content de pouvoir m'y réfugier de temps en temps, pour revoir tout ce que j'ai vécu de formidable dans ma vie, jusqu'à aujourd'hui. Donc, non seulement vous pouvez me parler mais vous pouvez aussi évoquer nos souvenirs, c'est toujours un plaisir partagé.

Je mets plus de temps à réagir, ce qui est très déstabilisant, j'en suis conscient. Donc quand vous me parlez, dites vous que je comprends et que si mon visage n'est pas très expressif, cela ne veut pas dire que je ne comprends pas, c'est juste que je vais essayer de répondre, si j'ai la tablette, ou que je suis d'accord avec ce que vous me dites.

À ce propos, lorsque je n'ai pas la tablette, mes seules possibilités d'interagir sont les suivantes :

Pivoter la tête de droite à gauche pour dire « non ».

Sourire pour dire « oui ». Il y a quelques mois, j'aurais écrit que je clignais des yeux pour dire oui, mais la maladie progressant, je n'arrive plus à contrôler mes paupières aussi bien qu'avant et donc, ce moyen de communication n'est pas idéal. Je l'utilise parfois, quand je peux. C'est pour ça qu'aujourd'hui, je souris, en ouvrant la bouche pour dire « oui ». Pour reprendre Pierre Desproges : « il est toujours plus facile de garder la bouche ouverte que le bras tendu ».

Quand je ne fais rien, que je ne réagis pas, c'est ma façon de dire que « je ne sais pas ».

Tant que nous sommes sur le sujet, j'ai beaucoup de mal avec les questions alternatives, du type A ou B. comment y répondre avec mes 3 possibilités vues juste avant ? Ce n'est pas simple. Donc, il est préférable de poser les questions une par une.

Il en va de même avec les questions négatives, mais ça, c'est un problème avec le français. Quand vous me demandez « tu n'as pas froid ? », je réponds quoi ? Oui ou non ? C'est pas simple, donc de préférence, évitons les interrogations négatives.

Chapitre 2. The Wordy Rappinghood (Tom Tom Club)

J'ai besoin de m'exprimer comme tout le monde. Un peu plus même, si on se réfère à mon volume de paroles d'avant. Et puis, le sujet dont je veux parler, n'est pas forcément lié à ma position, ou à mon envie d'aller aux toilettes. Il faut donc trouver un moyen de me tirer les vers du nez.

Et bien, grâce à un outil tout simple, je peux communiquer même sans tablette, il faut utiliser... L'alphabet ! En général, trois lettres suffisent pour trouver le mot. C'est très efficace, et évite beaucoup de frustration pour tout le monde. Avec cet outil, communiquer devient facile. Ne vous effrayez pas si vous ne connaissez pas les couleurs, ça marche aussi sans les connaître, c'est juste un peu plus long à chaque fois, surtout si le mot à découvrir est du genre à avoir beaucoup de lettres de fin d'alphabet comme « voyage » ou « truite » ; bref, des mots du quotidien.

Chapitre 3. My body is a cage (Arcade Fire)

Je vais essayer de décrire la façon dont la maladie impacte mon corps et évolue. Je suis certain que vous trouverez ça ailleurs bien mieux écrit (par exemple, 'le scaphandre et le papillon' qui parle d'un Locked In Syndrome, une pathologie proche de la Sla pour les symptômes), mais je vais essayer avec des images, même si pour certains, « les images, ça m'amuse quand j'étais môme ». La Sla, c'est comme si au fil des jours, j'étais enveloppé dans une substance qui rend plus difficile mes interactions avec l'extérieur, un peu comme le cocon de l'araignée dans le seigneur des anneaux. Par exemple, avec la parole, au début, c'est juste un léger décalage entre mon intention de dire quelque chose et la prononciation de la phrase, et puis ce décalage grandit de plus en plus. Mais la pensée est toujours immédiate, c'est sa matérialisation qui pose problème, puisque les nerfs ne sont plus là et donc les muscles disparaissent aussi.

À ce propos, je ne fais pas la gueule en permanence, c'est juste quelques muscles qui manquent pour rendre à mon visage son expressivité passée. Et puis,



« À CHACUN DE
TROUVER SON
MODE D'EMPLOI »



sourire tout le temps, c'est fatigant, je vous le jure. Donc, quand vous me parlez, je suis toujours intéressé par ce que vous me dites, même si mon visage ne le montre pas.

L'hypersalivation est une des caractéristiques courante des maladies neurodégénératives. L'intensité diffère en fonction des individus et j'ai l'impression que je suis plutôt dans les meilleurs sur ce critère. On a essayé pas mal d'options thérapeutiques pour limiter cette salivation, mais rien ne marche vraiment et je peux vous dire que l'industrie pharmaceutique n'a aucune recherche en cours sur le sujet. Une des options existantes, c'est de faire brûler les glandes salivaires, c'est définitif et très désagréable, d'après mon orthophoniste. Donc je bave, mais ça n'est pas grave, en tous cas pour moi. Si vous me voyez baver, il n'y a aucune pression pour que vous fassiez quoi que ce soit. Intervenez si vous le sentez, sinon, laissez couler.

Et puis désormais, un nouveau métier vient d'être créé. Après les redresseurs de torts, et les réducteurs de têtes, voilà les redresseurs de tête. Sous l'effet conjugué de la gravité, du poids de mon cerveau (énorme) et du manque de muscles dans le cou, ma tête ploie tel le (pe)rozzo de la fable. Cela me donne un petit look pénitent qui ne me va pas du tout. Une seule action, repousser ma tête à sa place dans l'appui tête, et tout va bien.

Chapitre 4. Feeling good (Nina Simone)

Une question m'a été posée, sur la façon dont je vis les choses, notamment dans mes relations avec les autres.

Je dirais que je suis comme tout le monde, j'aime les moments de gros bordel, quand ça part dans tous les sens; être au milieu de tout ça, c'est génial. Je ne m'exprime pas beaucoup, parce que ça va trop vite pour que je puisse en placer une, mais ça n'est pas important, car ce qui compte vraiment, c'est l'Energie de l'instant. C'est de ça dont j'ai besoin. Alors, vous me verrez peut-être parfois m'assoupir, ça arrive, mais au final, j'ai besoin de ces moments privilégiés. Et puis, comme je l'ai dit avant, il ne faut pas se fier à l'expression de mon visage, qui ne traduit pas toujours mon état d'esprit.

Et puis, en complément, il y a les moments plus intimes, entre 3 et 6. Là, je peux vraiment participer à la conversation avec la tablette. Même si je rame parfois pour intervenir au bon timing, j'aime ces moments. D'ailleurs on progresse pour fluidifier la discussion, je propose maintenant de venir se mettre à côté de moi pour lire ce que j'écris. Je dois m'habituer de mon côté, à ne pas essayer à tout prix de finir de taper la phase, quand mon lecteur a compris ce que je voulais dire.

Voilà, je pense avoir fait le tour de la question. Si vous avez d'autres questions sur la Sla ou quoique ce soit d'autre, n'hésitez pas. Je suis là avec ma tablette, ce qui me permet de vous répondre autrement que par oui, non ou je ne sais pas (petit rappel de ce que nous avons vu avant !).

MIXITON

En 2016, l'ARSLA a sorti la première application mobile de recettes à texture adaptée, pour que toutes les personnes ayant des troubles de la déglutition puissent retrouver le plaisir de manger. Cette application répond aux questions des aidants à savoir : Comment varier les menus, comment conserver les valeurs nutritives et gustatives des produits, comment éviter le « désappétit » du malade et prévenir le risque de dénutrition...

Mixiton a pu voir le jour grâce aux centaines d'aidants, des professionnels de cuisine, de soignants ou d'amateurs éclairés qui font preuve d'astuce et d'inventivité au quotidien pour créer des recettes à textures adaptées, savoureuses et appétissantes. Ces savoir-faire individuels mis en commun pour le mieux vivre des patients : c'est l'esprit même du Mixiton. Grâce à eux, nous avons reçu presque 300 recettes qui sont disponibles sur l'application en français mais également en espagnol et en anglais car la maladie n'a pas de frontière.

Parce que nous souhaitons proposer toujours plus de recettes aux patients et aux aidants, nous relançons un nouveau concours avec une thématique internationale : « La cuisine du monde ». La pluralité des cultures, des saveurs, des produits et donc des recettes du monde ne peuvent que contribuer à redonner le goût des bonnes choses aux personnes présentant des troubles de déglutition.

Aidants, professionnels de cuisine, français, espagnol, anglais ou autre, vous avez jusqu'au 31 janvier 2020 pour nous proposer une recette en version haché ou mixée.

Les étapes du concours

Le concours est ouvert à tous, et se déroulera en trois phases :

1. L'envoi des recettes : Du 6 novembre 2019 au 31 janvier 2020, les personnes souhaitant participer envoient leur recette, accompagnée d'un visuel du plat proposé.

- Par mail : mixiton@arsa.org
- Par courrier : 111 rue de Reuilly - 75012 Paris.

Modalités disponibles sur le règlement du concours.

2. Les votes : Du 15 au 29 février 2020, les internautes votent pour leurs recettes préférées, classées par catégories :

- entrée / hors d'oeuvre,
- plat / snack,
- dessert / goûter.

Les 30 recettes plébiscitées par les internautes sont présentées au jury final courant mars.

3. La sélection : Un comité international de patients, d'aidants, de soignants, de professionnels de santé et de chefs cuisiniers déterminent les lauréats de chaque catégorie. Afin de répondre au mieux aux demandes des aidants, les plats seront jugés sur leurs qualités gustatives et visuelles, mais également sur la facilité de réalisation, le temps d'exécution et le coût.

4. Remise des prix : Les lauréats seront récompensés à l'occasion de la Journée des adhérents le 13 juin 2020.

Alors à vos fourneaux, on compte sur vous !

EN SAVOIR PLUS...

Pour en savoir plus, rendez-vous sur notre site : www.arsla.org/mixiton

Cuisez, Mixez, Jouez !

Thématique : cuisine du monde
Jusqu'au 31 janvier 2020



Faites voyager ses papilles ...

Aidants, aidantes,
enrichissez l'application
MIXITON
de vos recettes
mixées et hâchées !



Pour plus d'infos :
mixiton@arsla.org



PARIS SLA SWIM

Pour la deuxième année consécutive, l'ARSLA organise la Paris SLA Swim. Le 22 septembre, plus de 160 nageurs se sont relayés pendant 12 heures. Retour sur ce défi à la fois sportif et solidaire...

Rappelez-vous en 2014, un buzz mondial, le ICE BUCKET CHALLENGE envahissait le net et les réseaux sociaux. Il a révélé la Sclérose Latérale Amyotrophique (plus connue sous le nom de maladie de Charcot) au grand public. Aucune autre cause n'a vécu un tel phénomène avec une collecte mondiale de plus de 2 milliards d'euros... Cette action, au profit de la recherche sur la maladie de Charcot, consistait à se renverser un seau d'eau glacée sur la tête. Ce geste symbolique représentait l'effroi ressenti par les personnes lors de l'annonce du diagnostic, et la paralysie du corps qui suivait.

5 ans plus tard, le ICE BUCKET CHALLENGE est passé de mode mais la mobilisation doit se poursuivre car malgré les avancées rapides de ces dernières années, la SLA reste incurable et toujours aussi cruelle pour le malade et son entourage.

Le ICE BUCKET CHALLENGE a laissé place à un autre type d'événement. L'association de patients hollandaise a initié, en 2015, l'AMSTERDAM CITY SWIM, une manifestation exceptionnelle regroupant plus de 2000 nageurs dans les canaux d'Amsterdam. L'année suivante, l'association anglaise a organisé à son tour la première édition de la LONDON CITY SWIM. En 2018, ce fut au tour de l'ARSLA d'organiser son événement en France avec la Paris SLA Swim dans le bassin de la Piscine Georges-Hermant, faute de pouvoir le faire dans la Seine.

Pour cette seconde édition, qui s'est déroulée le 22 septembre, l'ARSLA a lancé un nouveau défi : créer une chaîne de solidarité en ayant toujours une personne dans la piscine pendant 12h... Défi relevé grâce à la mobilisation de 160 nageurs qui ont parcouru plus de 220 kilomètres.

Le moment fort fut lorsque Michel Perozzo, atteint de SLA s'est jeté à l'eau. Soutenu par ses proches, il a pu redécouvrir le plaisir de l'eau. Voici son retour sur cette expérience...





« Pour commencer, je voudrais remercier les personnes qui ont permis à cette journée d'exister. Merci à la mairie de Paris qui a mis à disposition cette magnifique piscine pour la seconde année. C'est un endroit qui permet à chacun de participer à cet événement pleinement. Mais j'ai une autre raison de remercier la mairie, car pour la seconde année consécutive, elle a transformé cette journée en biathlon, piscine + embouteillage ! Car, dimanche, c'était la journée sans voiture, comme l'an dernier. C'est vrai que ça rajoute du piment à la journée, on ne sait pas si on va arriver jusqu'à la piscine.

Merci à toute l'équipe de l'ARSLA, et particulièrement à sa Présidente et à sa Directrice générale, c'est grâce à vous que nous sommes réunis aujourd'hui dans une ambiance aussi chaleureuse et une piscine aussi belle.

Merci à tous les volontaires de l'ARSLA qui ont œuvré aujourd'hui pour faire de cette journée un succès. C'était bien tellement agréable de vous voir toujours avec le sourire.

Merci à vous tous participants, qui êtes venus, parfois de loin, parfois sans savoir nager, parfois en détestant l'eau (ça, c'est moi, mais c'est je ne peux pas trop le dire) pour être solidaire et nous accompagner dans cette lutte contre la SLA.

Merci à mon épouse qui s'est donné comme objectif de mobiliser chaque année le plus de participants possible. Je pense qu'elle commence déjà à recruter pour l'an prochain.

J'aime le Paris SLA Swim challenge. C'est une journée au cours de laquelle on rencontre plein de gens très bien, tous ceux que j'ai énuméré plus tôt, et aussi tous les gentils policiers municipaux, avec leurs gilets jaunes, rencontrés sur le chemin pour venir jusqu'ici. Et puis, j'avais envie de retourner dans l'eau, comme tout le monde. Il n'y a pas de raison de s'en priver. Comme m'a dit quelqu'un cet été, « on envoie des hommes sur la lune, on doit pouvoir faire voler un tétraplégique ! ». Merci à Chloé de l'ARSLA, d'avoir rendu mon plouf possible.

À chaud, je peux vous dire que c'était très agréable de vous avoir tout autour de moi pendant ce petit bain. C'était un peu étonnant de se retrouver avec tant de personnes autour de soi, surtout quand chacune a un appareil photo à la main. Je n'ai pas fait grand-chose, je me suis laissé porter dans l'eau. C'était agréable de retrouver cette sensation d'être dans l'eau, de flotter. Je n'avais plus ressenti ça depuis 3 ans, ça me manquait. J'ai hâte de recommencer !

Rendez-vous l'an prochain pour un nouveau Paris SLA swim challenge ! »

DES TÉMOIGNAGES À LIRE

JE MARCHE À CÔTÉ DE MA SLA

par Vincent Forget

« C'est par écrit que j'ai repris contact avec Vincent. Nous nous étions perdus de vue depuis bien trop longtemps. Il m'a raconté sa vie, sa maladie, ses états d'âmes... L'écriture d'un livre était déjà très présente dans son esprit dès le début de notre correspondance. Ces échanges épistolaires, sincères, réfléchis, ont retissé des liens. Des réflexions riches et bénéfiques pour l'un comme pour l'autre. Un jour, j'ai reçu quelques feuillets à lire, puis 30, et enfin 50 ! Deux années pour démêler l'écheveau de sa vie. Au fil des mots et des maux, j'ai découvert la complexité de cette maladie et son évolution qui transforme et bouleverse l'être humain. » Marie-Claire Pinson

Né en Normandie en 1959, Vincent Forget est ébéniste et restaurateur de formation. Il crée son activité artisanale en 2001, dans la commune de Saint-Hilaire-du-Rosier. En 2013, après deux ans d'errances médicales, on lui diagnostique une SLA (sclérose latérale amyotrophique), une maladie neurodégénérative invalidante et

létale. La reprise de son atelier se fait alors naturellement, grâce à quatre ébénistes colocataires. Il rebondit également en créant un « espace culturel artistique à la campagne », La Ronde des Arts, où s'enchaînent expositions d'artistes et d'artisans d'art. À l'heure actuelle, en octobre 2019, Vincent est tétraplégique, en fauteuil, et sous assistance respiratoire VNI. Son espérance de vie se fait plus longue que la moyenne des malades, c'est une chance et une réelle capacité pour développer le fait de courir après le bonheur.

CHAQUE JOUR EST UNE VIE

par Jean D'Artigues, vice-président de l'ARSLA

Le livre d'une vie au cœur de la souffrance et de la fragilité !

« Chaque jour est une vie » est un témoignage unique sur les ressources exceptionnelles que peut déployer un être humain de plus en plus diminué, paralysé, enfermé dans son corps. Alors que tout semblait perdu, Jean d'Artigues refuse de se rendre. Tout en découvrant la souffrance et la fragilité, il écoute une force qui le pousse à vivre encore plus intensément. Pour lui-même, mais aussi pour les autres. Depuis huit ans, quel que soit l'obstacle, il adapte sans cesse sa vie pour la rendre toujours plus féconde, voyageant d'engagements en projets inattendus. Son objectif : être un passeur d'espoir.

« Chaque jour est une vie » est le fruit d'une expérience particulièrement longue avec la maladie de Charcot. Jean d'Artigues fait partie des 10% de survivants parvenant à cette longévité. Ce livre emporte le lecteur sur des rives inhabituelles, où vibre l'existence dans ce qu'elle a de plus fort et de plus précieux. C'est l'histoire d'une renaissance perpétuelle au cœur d'une épreuve sans fin.

En vente dans notre boutique en ligne.



L'AGENDA SOLIDAIRE

7 décembre : Marche des maladies rares ;
Téléthon 2019.

**En 2020, l'ARSLA fête ses 35 ans. Diverses actions
seront menées tout au long de l'année.**

29 février : Journée des Maladies Rares.

13 juin : Journée des adhérents et Assemblée
générale à l'ICM.

21 juin : Journée mondiale de la SLA ;
Course solidaire au Bois de Vincennes.

27 septembre : 3^{ème} édition du Paris SLA SWIM.

LA BOUTIQUE SOLIDAIRE

Vous souhaitez porter les couleurs de l'association (sac à dos, parapluie, tee-shirt...) ? Vous souhaitez porter le ruban de la lutte contre la SLA ? Rendez-vous sur notre boutique solidaire : <https://www.arsla.org/boutique-en-ligne/>



L'un de vos proches ne peut plus communiquer ? Il existe un outil : **le Kikoz**. Outil de communication simple et accessible à tous, le Kikoz est un pointeur laser monté sur une monture de lunettes. Ce pointeur permet de diriger le faisceau vers un tableau de communication composé de lettres et de pictogrammes, ciblant ainsi plus précisément et rapidement le cadre de la conversation souhaitée.

Le Kikoz s'utilise facilement et partout, à l'intérieur comme dans vos déplacements à l'extérieur. Il ne nécessite pas de connaissances en informatique. Autre avantage son coût : 100 €.



EN SAVOIR PLUS...

Pour vous le procurer, rendez-vous sur <https://www.arsla.org/kikoz/>

Pour plus d'information, contactez le pôle matériel de l'ARSLA au **01 43 38 99 35** ou matériel@arsla.org.

NOUS CONTACTER

L'ARSLA 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 56**
- par mail : **assistantesociale@arsla.org**

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

En 2018, 3 000 malades ont bénéficié de prêts de matériels de compensation du handicap.

Pour toute demande, contactez-nous :

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

Des prêts gratuits de véhicules aménagés :

Nous prêtons des véhicules aménagés sur des périodes allant de 1 à 15 jours. Le véhicule est à retirer sur Paris. En 2018, 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* : Contribuez à l'avancée des droits des malades. En adhérant dès aujourd'hui, faites 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 2018 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.



*Le paiement de l'adhésion donne droit à l'émission d'un reçu fiscal.

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.



L'ARSLA en région...

Antenne Finistère
Jean-Paul Malabous
06 42 96 30 74
jeanpaul.malabous@gmail.com

Contact Morbihan
Jean d'Artigues
06 04 50 72 72
jeandartigues@yahoo.fr

Antenne Loire
Colette Malleys
04 77 21 85 85
malleys56@orange.fr

Antenne Loire Atlantique
Guy Lucas
07 78 25 35 26
guynad78@gmail.com

Contact Vendée
Delphine Grumellon
07 87 00 20 51
dgrumellon@orange.fr

Antenne Occitanie
Valérie Goutines-Caramel
06.80.23.76.33
v.goutines@orange.fr

Contact Tarn
Bernard Pistre
06 80 55 53 87
pistre.b@gmail.com

Antenne Ile-de-France
Magali Gauchet
01 43 38 99 11
contact@arsla.org

Contact Sarthe
Thierry d'Artigues
07 71 70 14 67
thierrydartigues@hotmail.fr

Antenne Rhône
Simone Lagoutte
06 83 13 05 91
s.lagoutte.arsla@hotmail.fr

Contact Cantal
Benoît Chabbert
arsla.cantal@gmail.com

Antenne PACA
Philippe Benjamin
06 09 95 79 35
p.benjamin@arsla.org

À la Réunion
Antenne ARSLA
SR AFM
25 avenue des Badamiers
97434 Saint-Gilles-les-Bains
02 62 45 73 00

Antenne Lorraine
Suzanne Bisson
06 98 42 56 92
suzannebisson@sfr.fr

Antenne Alsace
Monique Kleitz
06 08 92 98 40
moniquekleitz@yahoo.fr

Antenne Savoie
Jean-Claude Trotel
06 45 46 54 64
jeanclaude.trotel@orange.fr

Antenne Isère
Pat Birot
06 62 13 56 15
pat.birot@gmail.com

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

