

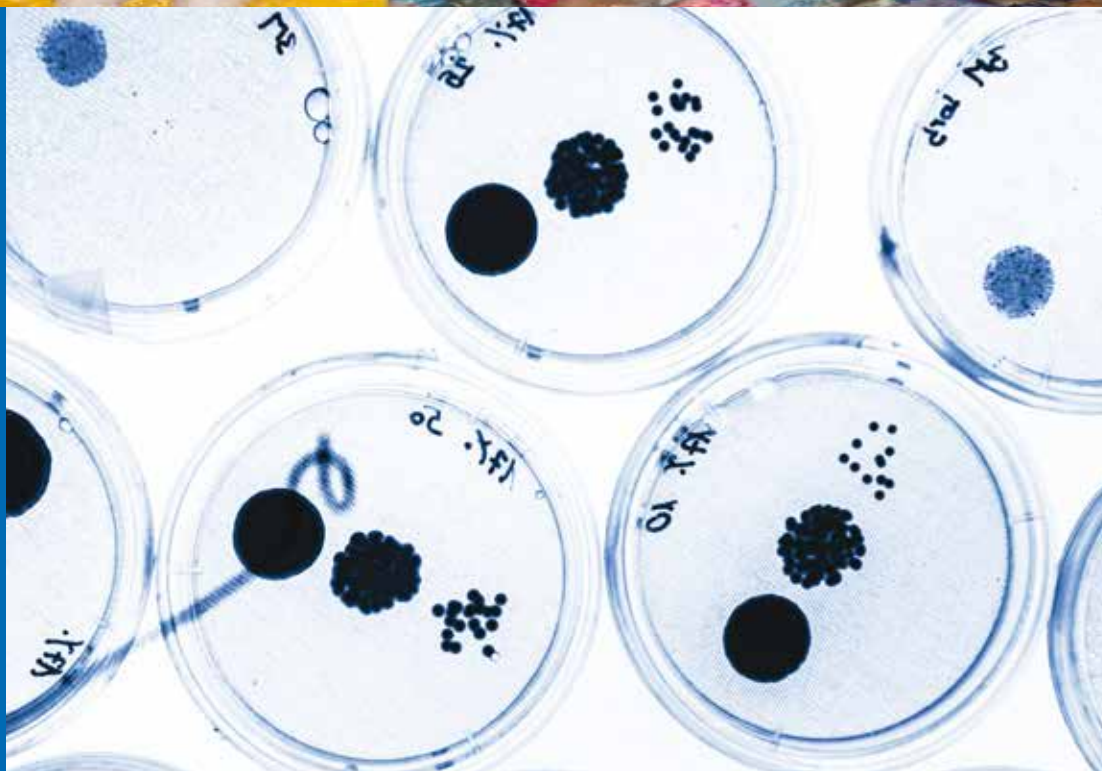
ACCOLADE

N° 18 Décembre 2020



Les grands titres

Les avancées de la recherche	8
Les essais thérapeutiques	10
Retour sur les Journées de la recherche	13



Accompagner la vie,
vaincre la maladie de Charcot.

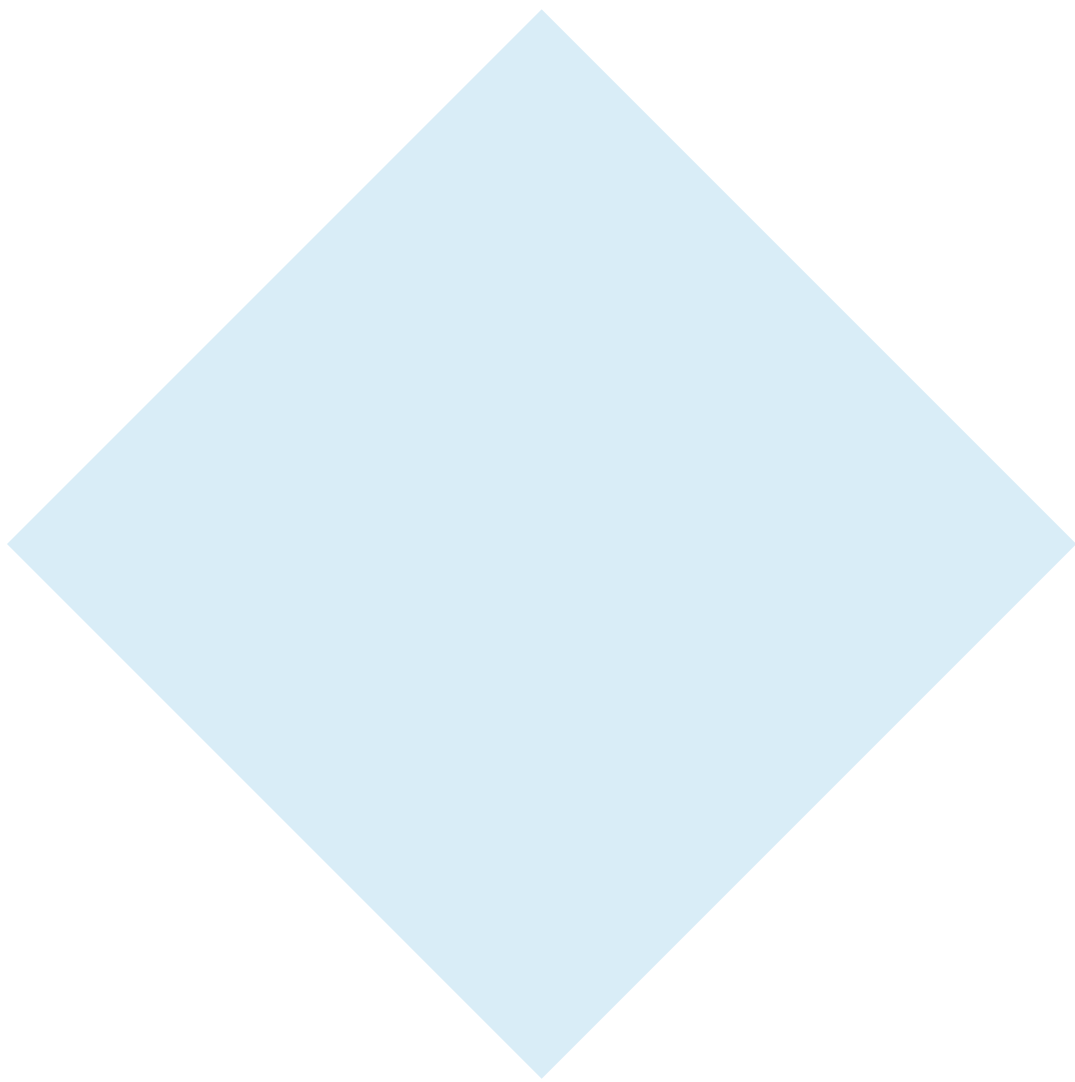
www.arsla.org

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

Directrice de la publication : Valérie Goutines
Rédacteurs : P^r C. Desnuelle, P^r W. Camu, C. Tabuenca, T. Hayoun, B. Forêt
Chef de projet : C. Tabuenca • Réalisation graphique : V. Hélaine
Impression : Imprimerie Gueblez
Crédits photos : B. Thomas - ARSLA - Fotolia

ÉDITO	5
2020 EN ACTION DE JANVIER À JUIN	6
LES AVANCÉES DE LA RECHERCHE	8
LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS LA SLA	10
LES FAKE NEWS DE LA SLA	12
LES JOURNÉES DE LA RECHERCHE FiISLAN / ARSLA Dossier spécial	13
PRIX JEUNES CHERCHEURS	32
L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP) DANS LES CENTRES SLA D'EXPERTISE LABELLISÉS	34
FiISLAN : UNE FILIÈRE DE SANTÉ FACE AUX ENJEUX DE LA CRISE COVID	36
RÉCIT DE L'ÉCHAPPÉE BELLE À VÉLO DE ROBERT ABRAHAM	38
UN LIVRE POUR ENFANTS SUR LA MALADIE DE CHARCOT (SLA)	40
NOUS CONTACTER	41
NOUS CONTACTER EN RÉGION	42
COMMENT NOUS SOUTENIR ?	43

EDITO





Valérie GOUTINES
Présidente de l'ARSLA

Qui aurait pu croire que 6 mois après la sortie du dernier numéro d'Accolade, nous serions une nouvelle fois confinés ? Qui aurait pu imaginer qu'un virus mondial allait remettre en question toutes les victoires qui avaient conduit à une prise en charge de qualité de nos malades ?

Tous les citoyens sont en souffrance, mais ceux présentant une pathologie lourde comme la SLA subissent une double peine avec l'arrêt des soins pour certains, d'autres la rupture du lien social... Nous déplorons un grand nombre de décès qui témoigne de notre impuissance face à l'inconnu...

Je souhaite rendre hommage à tous les soignants qui donnent sans compter, à tous les aidants familiaux qui sont souvent seuls pour assurer le quotidien, se transformant en auxiliaire de vie, en soignant... sans soutien.

Alors plus que jamais, notre raison d'être prend tout son sens : répondre à l'urgence du terrain. Ainsi, comme lors du premier confinement, l'association a adapté son mode de fonctionnement pour répondre à toutes les demandes et accompagner chacun dans ce combat tout en respectant les mesures de confinement essentielles pour éviter la propagation du virus. Je les en remercie chaleureusement.

Mais outre cette crise sanitaire, l'ARSLA doit également faire face à une autre crise : la baisse des ressources, la générosité du public s'orientant vers d'autres causes. Cependant nous refusons de réduire nos actions et notre soutien à la recherche est resté à la hauteur des années précédentes car l'espoir est là et plus que jamais nous ne devons rien lâcher. Vous découvrirez dans ce numéro, les dernières actualités de la recherche, des essais thérapeutiques et bien d'autres.

Malgré ce contexte, je vous souhaite de belles fêtes de fin d'année.

2020 en action

Les temps forts de janvier à juin

JANVIER

5 janvier :

Une nouvelle fois, l'association « La Marche de l'Espoir » a soutenu l'ARSLA avec sa 13^{ème} édition de la Marche de l'Espoir qui allie sport, plaisir gustatif, paysages exceptionnels et générosité en les encourageant à réaliser des dons au profit de l'association.

25 janvier :

La Chorale beaujolaise s'est mobilisée contre la SLA avec un concert en 3 parties : chorale acapella, chansons solo et morceaux de violon dans l'Eglise de Charentay.

FÉVRIER

1^{er} février :

Le Comité des Fêtes de Donnezac a mis l'ARSLA à l'honneur avec sa Soirée Paella contre la maladie de Charcot. La somme de 1€ par entrée a été reversée pour la recherche sur la maladie.

7 février :

Les Lions Clubs de Lyon Bellecour et Lyon Horizon ont organisé à nouveau une soirée au profit de l'ARSLA. Le Grand Temple de Lyon a accueilli la pièce « L'ivresse des nuits Tziganes » jouée par l'ensemble Traika.

29 février :

L'ARSLA était présente lors de la journée des maladies rares à Lille Neige.

MARS

13 mars :

En janvier, des membres de l'association Compagnie des Dunes ont participé au Rallye Dakar. L'association a décidé de collecter des fonds au profit de l'ARSLA lors de la soirée rétrospective organisée le 13 mars à Arleux en Gohelle.

14 mars :

Françoise Kerrien, peintre de Nantes, a fait don d'une de ses peintures à l'huile à l'ARSLA. À cette occasion, une tombola a été organisée au profit de l'association. L'artiste a organisé une exposition d'une vingtaine de toiles à la Manu, à Nantes. Les visiteurs ont pu découvrir les peintures marines de Françoise, inspirées de la Bretagne.

AVRIL

29 octobre 2019 - avril :

La Charcollecte : Durant 7 mois, cinq étudiants de l'Université Catholique de Lille se sont mobilisés afin de récolter des fonds au profit de l'ARSLA. À travers diverses actions telles que : vente de gâteaux, un tournoi de pétanque ou encore un service de ménages payant, ils ont pu sensibiliser le grand public sur la maladie.



Le confinement ayant eu lieu à partir du 17 mars, et outre la crise sanitaire que nous traversons depuis; de nombreux événements ont dû être annulés ou reportés. Néanmoins l'ARSLA a tenu à remercier toutes les personnes ayant organisé une manifestation au profit de l'association. Merci d'avoir fait preuve de solidarité en nous associant à votre événement, merci pour votre investissement. Nous espérons pouvoir tous vous retrouver très prochainement.

AVRIL

5 avril (annulé) :

Les étudiants de l'École de Commerce et de Gestion de Montauban organisaient « L'ECG fait ses courses », un événement caritatif pour soutenir l'ARSLA. Une journée regroupant une course de couleurs, un marché de producteurs ainsi qu'une scène qui accueillait un DJ et des artistes était au programme.

5 avril (annulé) :

Participations de Cécile et de son frère, ainsi que de Claire au Marathon de Paris sous les couleurs de l'ARSLA.

26 avril (annulé) :

Le service Jeunesse de Venelles organisait sa 3^{ème} édition du triathlon solidaire « Le triathlon de l'espoir » au profit de l'ARSLA.



MAI

09 mai (annulé) :

Yves Lutenauer donnait un concert de blues au profit de l'ARSLA à Bon-Encontre.

09 mai (annulé) :

À Grenoble la Chorale Gospel Institut avait prévu un concert en l'honneur de l'association.

10 mai (annulé) :

La 21^{ème} édition de la Bon-Encontre, une multi randonnée avec plusieurs parcours proposés, se mobilisait pour l'ARSLA sur le site du centre aéré de Saint-Ferreom, à Bon-Encontre.

14 - 15 mai (annulé) :

Participation pour l'ARSLA de Lionel Abraham à l'édition 2020 de l'UltraBoucle de la Sarra.

23 mai (annulé) :

La nouvelle édition de la course des Belles Montées au soutien de l'association.

29 mai (reporté) :

Le 10^{ème} Marathon Relais National Inter-Entreprises levait des fonds pour l'ARSLA.

JUIN

21 juin (reporté au 27/09 puis annulé) :

Nous aurions dû nous retrouver pour la 5^{ème} édition de la « Course Solidaire contre la maladie de Charcot » au Bois de Vincennes.

27-28 juin (annulé) :

Voitures, motos et montgolfières étaient au programme le temps d'un week-end à Lohéac. Le tout dans une ambiance conviviale et solidaire, dans le but de récolter des fonds pour l'association.

Les avancées de la recherche

Par le Pr William Camu

Dans le précédent Accolade, nous avons parlé de deux avancées sans encore d'application à l'homme. Cette fois-ci, ce sont bien deux essais positifs chez l'homme qui ont été publiés !

La thérapie génique

L'étude de Biogen a été publiée il y a très peu dans le prestigieux New England Journal of Medicine (Miller et al., jul 2020). Disons-le desuite, cette publication est un peu frustrante car elle se devait d'entrer dans le cadre très strict de ce journal. En particulier, comme c'est un essai préliminaire et que l'objectif principal était la tolérance, les auteurs n'ont ainsi quasiment pas le droit de mettre la lumière sur une efficacité positive du traitement. Quels résultats ? L'effet du produit est dose dépendant pour réduire l'expression de la SOD1, l'enzyme ciblée par la thérapie, qui est un oligonucléotide antisens, un fragment d'ADN qui bloque le gène SOD1. Sur les paramètres de l'évolution, l'effet est très marqué en faveur d'un ralentissement important et en corollaire le taux de neurofilaments diminue également. Tout cela est donc très encourageant. La phase suivante, VALOR, se termine mi 2021 et sera déterminante pour la mise sur le marché de ce traitement. Une grande inconnue : si ce traitement confirme son effet il devrait être disponible pour les formes familiales avec mutation SOD1, mais le produit peut-il s'avérer efficace dans les formes non familiales ? Cet aspect également important. Nous en parlons plus bas.

Phénylbutyrate et Taurursodiol

Une autre étude positive nous arrive presque en même temps, étude assez exploratoire et audacieuse car elle a testé l'association de deux médicaments qui, isolément, n'ont pas montré un effet dans la maladie chez l'homme, mais pour lesquels il existe des arguments expérimentaux d'effet positif (Paganoni et al., sept 2020). Les patients ont été traités pendant 6 mois avec l'association des deux médicaments et les résultats sur cette période montrent un déclin moteur moins rapide sous traitement que sous placebo. Les autres critères de l'étude n'ont pas été modifiés. C'est encourageant, mais il faut noter plusieurs points à réfléchir : 1) Les patients inclus se dégradent bien plus vite que les patients SLA



tout venant, tant dans le groupe placebo que le groupe traité ; 2) La durée de 6 mois est très insuffisante et donc une étude sur un plus long terme est nécessaire ; 3) Si effet il y a bien, nous ne saurons pas pour le moment s'il est dû à l'association des 2 molécules ou bien à l'une des deux. C'est pour cela que cette étude est discutable au plan méthodologique et sa publication dans le New England Journal of Medicine est assez surprenante. On notera utilement qu'un essai européen, TUDCA, est en cours avec l'une des deux molécules et que cet essai permettra clairement de dire si la molécule est efficace. Nous en parlons plus bas.

Les mêmes investigateurs ont publié les résultats d'un suivi à plus long terme des patients de l'étude précédente, sachant qu'après 6 mois, tous les participants ont été mis sous l'association étudiée (Paganoni et al., oct 2020). C'est une étude de survie, elle donne les résultats suivants : les sujets mis sous le traitement dès le départ ont une médiane de survie de 25 mois, contre 18,5 pour les autres. Les auteurs concluent que : « l'initiation précoce du traitement entraîne un gain de survie médiane de 6,5 mois, suggérant que le traitement a un effet fonctionnel et sur la survie ». ATTENTION ! Car il est probable que les éléments publiés ci-dessus soient relayés dans la presse et fassent croire à la mise en évidence d'un nouveau traitement efficace, et si c'était le cas ce serait totalement trompeur ! Pour

quelles raisons ? 1) l'étude initiale n'avait pas pour objectif d'étudier la survie, les auteurs ne peuvent donc se prévaloir d'un effet sur ce critère ; 2) Le suivi maximum des patients recrutés est de 35 mois, soit à peine la médiane de survie dans la SLA, donc de nombreux décès auront lieu dans les mois à venir, qui pourront peut-être totalement changer les données ; 3) Il est très hasardeux et compliqué de comparer la survie de deux groupes qui ont pendant 6 mois partagé le même traitement car les sujets sous placebo au départ ont bel et bien été traités ensuite. Ce qui voudrait dire que bien que traités, il n'y aurait aucun gain de survie chez les sujets traités plus tard, ceci pour juste 6 mois d'écart.... C'est au minimum très improbable, et en tous cas à démontrer. 4) Dans leur conclusion les auteurs parlent d'un effet fonctionnel et d'un effet sur la survie, mais leur étude n'étudiait pas la survie initialement ET les résultats de leur étude, décrite au chapitre précédent, concluaient à des résultats encourageants nécessitant une étude plus large. On ne peut prétendre en septembre une chose et une autre en octobre, sauf à tordre gentiment le cou à la réalité. Dans tous les cas, une étude de plus grande envergure, avec plus de patients d'une part et sur un terme plus long, est absolument indispensable et a priori elle semble en cours de constitution.

Conversion de cellules en neurones, une révolution....due au hasard !

C'est bien souvent une marque des grandes découvertes... que de constater un résultat que le chercheur n'avait pas anticipé ou qu'il n'avait même pas voulu. Ainsi, tout le monde connaît la fameuse découverte de la pénicilline à partir d'une boîte de Petri laissée de côté. L'histoire de PTB et de la transformation en neurones semble du même ordre. Un chercheur en cancérologie, le Dr Xue, étudiait à San Diego des cellules tumorales dans des boîtes de Petri et a fait l'expérience de bloquer PTB sur ces cellules, espérant modifier le caractère cancéreux de ces cellules. Après quelque temps, il n'a vu aucun changement majeur et a laissé la boîte de Pétri de côté, dans son incubateur. Il part alors en congés sur 15j et en revenant jette un œil sur la boîte avant de la jeter. Il constate alors que la boîte contient des formations en étoile, qui n'ont rien à voir avec les cellules cancéreuses de départ. Ne sachant les identifier, il est chercheur en cancérologie, pas neurobiologiste, il va donc consulter les collègues de son centre de recherche et la conclusion est claire : la boîte est remplie de neurones ! Il va poursuivre ses travaux sur PTB et montrer que de nombreuses cellules donnent naissance à des neurones dès lors que l'on modifie l'expression de PTB en leur sein. C'est le cas en particulier pour les fibroblastes, cellules simples à obtenir à partir de la peau. La suite concerne directement les maladies neurodégénératives et nous en parlons au paragraphe suivant.

Conversion de cellules en neurones, une révolution pour le bien des malades !

Nous vous parlions dans l'Accolade de fin 2019, du travail qui constitue la suite de la découverte de Uxe, mais ils n'étaient pas encore publiés. Nous vous décrivions que des chercheurs américains avaient réussi à transformer, dans le cerveau d'une souris, des astrocytes (cellules qui nourrissent les neurones) en neurones fonctionnels. Cette étude est enfin publiée dans la revue majeure des scientifiques : Nature (Qian et al., juin 2020). Schématiquement, les chercheurs ont fait une lésion unilatérale d'un noyau cérébral, la substance noire, chez la souris, avec une toxine très anciennement utilisée en neurosciences, la 6OHDA. Cette toxine tue tous les neurones à dopamine de la substance noire et la souris présente alors un syndrome parkinsonien d'un côté. Cette technique est un des modèles animaux importants d'étude de la maladie de Parkinson. En bloquant une protéine, PTB, dans le noyau en question, les chercheurs ont montré que les astrocytes se transformaient en neurones à dopamine en 3 mois environ. Ces nouveaux neurones poussent et refont des circuits fonctionnels et la souris récupère totalement ! Les travaux ont pu montrer que les circuits neuronaux de l'animal étaient revenus à l'état antérieur avant destruction des neurones à dopamine. Les implications d'une telle découverte sont époustouflantes, elles permettent de penser que l'on peut reconstruire le système nerveux sans avoir à le toucher, mais juste en introduisant en son sein la bonne molécule. Attention, il faut que du tissu sain restant soit présent. Mais les possibilités sont plus qu'encourageantes, pour la SLA et aussi les autres maladies neurodégénératives. C'est probablement la découverte en neurosciences la plus importante de ces 20 dernières années et peut être au-delà...

Les essais thérapeutiques dans la SLA en France

Par le Pr William Camu

Pour éviter les redites, nous ne parlerons pas des essais dont le recrutement est terminé, puisque leur situation est de fait inchangée, des détails ayant été donnés dans l'accolade précédent. Simplement l'étude REFALS qui analysait l'effet du Levosimendamide, s'est avérée négative hélas. Les résultats sont attendus l'an prochain pour ORARIALS, qui évalue l'Arimoclomol et pour MIROCALS qui étudie l'interleukine II. Il faut garder à l'esprit que la COVID n'a pas aidé ni accéléré la recherche clinique, bien au contraire... Pour les essais décrits ci-dessous, du fait que beaucoup de patients sont habituellement désireux de participer aux essais, il nous a semblé utile de lister d'une part les principaux critères d'inclusion et les centres recruteurs quand ils sont connus.



Essais en cours de recrutement, une petite actualisation

1- TUDCA, qui évalue l'acide tauroursodésoxycholique: Cette étude, dont nous avons déjà parlé, a réussi à continuer malgré la COVID. La fin du recrutement devrait intervenir en milieu d'année prochaine. Pour l'heure la tolérance est bonne, voire très bonne. Pour y participer il faut avoir moins de 81 ans, être malade depuis moins de 18 mois (début des troubles, pas le moment du diagnostic), n'avoir aucun trouble de déglutition, une CVL (capacité vitale lente en épreuve respiratoire) d'au moins 70%. Les centres qui recrutent sont Bordeaux, Limoges, Montpellier et Tours.

2- FAIRALS II, évalue la deferiprone, tous les centres français sont recruteurs et concerne surtout les patients qui ont les critères suivants : âgé de moins de 81 ans, malade depuis moins de 18 mois, et depuis plus de 7 mois, CVL > 74%, échelle de handicap > 36 (réalisée par le neurologue à chaque consultation, maximum 48). Le recrutement doit durer 2 ans.

3- VALOR, est une étude en cours avec les oligonucleotides anti SOD1, c'est donc une thérapie génique. C'est la suite de l'étude dont nous parlions en début de texte sur les avancées. Paris est le seul centre en France. Il faut avoir une mutation du gène SOD1 et répondre à certains critères de sévérité de la maladie. Le produit est administré par ponctions lombaires. Le recrutement doit se terminer l'an prochain. Les résultats en seront très attendus, car si les effets initiaux sont importants, une commercialisation du traitement s'ensuivra. Reste à savoir dans quel type de SLA l'indication portera exactement, mais a priori au moins chez les sujets porteurs de mutation du gène SOD1.



4- CHAMPION, cette étude est promue par le laboratoire Alexion et étudie un anticorps monoclonal, le ravulizumab dans la maladie. Cet anticorps inhibe certains composants de la réponse immunitaire inappropriée qui pourraient accroître la sévérité de la maladie. Le traitement est intraveineux tous les 2 mois durant un an. Deux patients sur 3 recevront le traitement et 1/3 le placebo. C'est une étude internationale de phase III, qui doit inclure 354 patients. Le recrutement vient juste de débuter en France. Pour y participer, il faut répondre à des critères très larges : moins de 3 ans de maladie, avoir plus de 18 ans et une CVL > 64%. Avant le début du traitement tous les patients devront se faire vacciner contre le méningocoque, ceci se fait dans le centre recruteur. Les centres en France sont : Limoges, Lyon, Montpellier, Nice et Tours.

5- ROCK-ALS, évalue Le Fasudil, c'est une étude européenne, elle débute juste en France. Pour y participer, il faut répondre à ces critères : moins de 2 ans de maladie et plus de 6 mois, avoir plus de 18 ans et une CVL > 64%. La particularité de cette étude est l'administration du traitement: 2 perfusions par jour durant 20 jours, puis observation durant les 5 mois restants. C'est donc une étude très contraignante nécessitant d'habiter proche du centre. Pour notre pays, les centres qui recruteront les patients sont ceux de Marseille, Montpellier, Nice et Tours.

Essais attendus, du nouveau !

Il faut entendre par là les essais pour lesquels les phases de sélection sont terminées, la mise en place et le recrutement devant débuter dans les mois à venir.

1- Le Masitinib, en phase III, devrait débuter prochainement. Il s'agit d'un traitement sur 1 an. Cette molécule a montré un effet qui semble intéressant en phase II. Les principaux critères pour y participer sont, sous toutes réserves (car parfois des changements de dernière minute surviennent) : avoir moins de 75 ans, être malade depuis moins de 24 mois, une CVL d'au moins 60%. A priori une grande partie des centres SLA français devrait participer à cette étude.

2- L'Edaravone, une étude de phase III avec la forme orale va enfin débuter, mais avec un sponsor différent de la firme qui a développé la forme injectable qui était Mitsubishi. Ceci permettra de savoir enfin si cette molécule est efficace ou non dans la maladie, c'était une étape très attendue. Deux patients recevront le produit pour 1 ayant le placebo, le traitement sera de 1,5 an. Les principaux critères d'inclusion sont : avoir moins de 81 ans, être malade depuis moins de 24 mois, une CVL d'au moins 70%. L'ensemble des centres pressentis n'est pas encore connu.

3- Le Pegcetapoplan, est un anticorps monoclonal, d'action proche de celle du ravulizumab cité plus haut, mais administré par voie sous-cutanée. C'est une étude de phase II sur un an promue par le laboratoire Apellis. Là encore 2/3 des patients recevront le produit. Les principaux critères d'inclusion sont : avoir plus de 18 ans, être malade depuis moins de 18 mois, une CVL d'au moins 60%. Nous en saurons plus au moment du démarrage, en particulier vis-à-vis des centres recruteurs.

Les fake news de la SLA

Par le Pr William Camu



LE VRAI DU FAUX...

La SLA est un facteur de risque d'une COVID sévère.

FAKE NEWS ! Rien à ce jour ne permet de le dire. Très peu de patients SLA ont eu une forme sévère. Les facteurs de risque de telles formes graves sont: l'hypertension artérielle, la grande obésité (ex: plus de 110kgs pour 1m70), le diabète. Un probable autre facteur de forme grave de COVID est la carence profonde en vitamine D. On sait que cette hormone régule notre immunité et une carence profonde est depuis longtemps démontrée comme étant un facteur de risque d'infection et de forme sévères d'infections qu'elles soient virales ou bactériennes. Une équipe de réanimation de l'hôpital de Bari a publié un travail retrouvant que les sujets avec une carence profonde en vitamine D ont 50% de risque de faire une forme grave, contre

seulement 5% chez les autres sujets, soit 10 fois plus de risque, ce qui est important. De très nombreux travaux ces 20 dernières années ont montré le caractère néfaste de la carence profonde en vitamine D, c'est là une raison de plus de veiller à ne pas être carencé, d'autant que le traitement correcteur ne coûte que environ 1,20€ par mois...

La grippe n'est pas dangereuse dans la SLA.

FAKE NEWS ! La grippe est une maladie infectieuse que de trop nombreuses personnes méconnaissent et sous-estiment. Ceci est dû au fait que lorsqu'une personne a un peu de fièvre et des courbatures, on parle médicalement de syndrome grippal. Cette terminologie désigne les symptômes dus à de nombreux virus (plus de 30000 !) et n'a rien de spécifique de la grippe. On a donc l'habitude de se dire grippé, alors que l'on a une simple virose banale. La grippe est une atteinte virale des voies respiratoires qui entraîne une fièvre importante, le plus souvent $> 39,5^{\circ}$, pendant une à deux semaines, associée à une toux qui survient pour la plupart des inspirations et qui peut clouer au lit durant 2 ou 3 semaines. C'est la raison pour laquelle la grippe est mortelle chez les sujets fragiles. Dans la SLA avec une atteinte respiratoire, la maladie fait donc courir un risque vital. Mais sans atteinte respiratoire, comme elle va clouer le malade au lit et avoir des répercussions fortes sur l'organisme, la période grippale va donc coïncider avec une aggravation de la SLA souvent très significative. Ainsi, un patient marchant difficilement avant la grippe, souvent ne marchera plus ensuite par exemple. Moralité : se vacciner contre la grippe pour se protéger et protéger les autres est fondamental quand on a une SLA.

Les journées de la recherche FiSLAN / ARSLA

Par le Pr Claude Desnuelle, Coordinateur national FiSLAN

Devenue un rendez-vous incontournable des chercheurs français et francophones, les Journées Recherche, organisées tous les ans par la Filière de Santé FiSLAN en partenariat avec l'ARSLA autour de la mi-octobre, arrivent en 2020 à leur 6^{ème} édition (JR6 FiSLAN/ARSLA). Elles unissent des objectifs de partage et d'actualisation des connaissances scientifiques dans le thème de la SLA. Traditionnellement organisées dans les locaux de l'ICM à Paris, elles ont cette année, crise COVID oblige, un contexte moins propice aux échanges puisqu'elles se déroulent en un format virtuel numérique, chacun derrière son ordinateur, mais la technologie moderne permet néanmoins des interactions à distance. Elles réunissent de l'ordre de 150 à 200 chercheurs institutionnels et cliniciens, plus de 50 équipes de recherche nationales et européennes sont représentées.

Elles démontrent la dynamique croissante en France de la recherche dans le thème de la SLA. Programmées selon un schéma maintenant bien rodé, elles comprennent 3 sessions thématiques introduites par une conférence sénior d'actualité, une session composée d'une sélection de programmes de recherche financés par l'ARSLA, d'une table ronde cette année consacrée au thème du continuum SLA/DLFT et de 2 sessions posters. Les sessions scientifiques et posters, composées à partir d'un appel à communication (cette année plus de 50 résumés reçus) sont l'occasion stimulante pour de jeunes chercheurs de faire connaître l'avancée de leurs travaux. Quatre communications sont récompensées par un prix ARSLA Jeunes Chercheurs après sélection par un jury émanant de son Conseil Scientifique.

Une caractéristique évolutive cette année : un grand nombre de communications sur le thème des traitements ou des pistes potentiellement prometteuses. Les résumés des conférences et des communications sont réunis dans ce dossier spécial.



Génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur

PROJET 1

C1-ÉVALUATION DE L'HYPOTHÈSE CORTICOFUGE DANS LA SLA

Rouaux C., Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France.

De récentes études génétiques, fonctionnelles et histopathologiques menées sur les patients atteints de SLA familiale ou sporadique suggèrent un rôle du cortex cérébral dans l'initiation de la SLA, et une propagation de la maladie le long des projections corticofuges et notamment du tractus corticospinal. Par le biais de différents modèles murins, nous avons entrepris de tester l'hypothèse corticofuge de la SLA en tâchant de déterminer 1) la nature des atteintes corticales et leur cinétique, 2) la contribution des populations de neurones corticofuges au déclenchement et à la progression des atteintes motrices, et 3) la nature d'un potentiel message toxique véhiculé du cortex cérébral vers ses cibles.

L'absence de neurones corticofuges chez les souris Sod1G86R permet de retarder de manière significative le déclenchement des symptômes moteurs et d'augmenter l'espérance de vie des animaux [1], suggérant une toxicité des neurones corticofuges dans un contexte mimant la SLA. Ces résultats constituent une première démonstration expérimentale de l'hypothèse corticofuge.

Deux mécanismes de propagation ont été proposés : un mécanisme de type prion, avec propagation d'agrégats toxiques de protéines mal repliées le long des faisceaux neuronaux, et un mécanisme excitotoxique émanant d'une hyperexcitabilité corticale initiale. Nous avons testé ces deux possibilités. Les résultats récents, publiés et non publiés, invalident la possibilité d'une propagation de type prion, et indiquent par ailleurs l'existence d'une hyperexcitabilité corticale extrêmement précoce chez les souris Sod1G86R et FusΔNLS/+ [2, 3], en faveur d'une propagation d'activités neuronales aberrantes le long des projections corticofuges.

Les travaux actuels visent à déterminer l'origine de l'hyperexcitabilité corticale dans les modèles murins de SLA, et à tester l'impact de cette hyperexcitabilité corticale sur le déclenchement et la progression de symptômes moteurs chez le rongeur. À terme, ces travaux permettront de déterminer si l'hyperexcitabilité corticale pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de la SLA.

Références :

[1] Burg, T. et al. Absence of subcerebral projection neurons delays disease onset and extends survival in a mouse model of ALS. *bioRxiv* (2019). doi:10.1038/nn.4257. [2] Scekcic-Zahirovic, J. et al. Genetic ablation of SOD1G37R selectively from corticofugal projection neurons protects corticospinal neurons from degeneration without affecting ALS onset and progression. *bioRxiv* (2020). doi:10.1016/S0304-3940(02)00944-8. [3] Marques, C. et al. Early alterations of RNA metabolism and splicing from adult corticospinal neurons in an ALS mouse model. *bioRxiv* (2019). doi:10.1101/gr.1239303

PROJET 2

DE NOUVELLES MUTATIONS DANS LE GÈNE ANXA11 ALTÈRENT LA STABILITÉ ET INDUISENT L'AGRÉGATION DE L'ANNEXINE A11

Muratet F. (1)*, Teyssou E. (1)*, Amador MdM. (1, 2), Ferrien M. (1), Lautrette G. (3), Machat S. (3), Boillée S. (1), Larmonier T. (4), Saker S. (4), Leguern E. (1, 5), Cazeneuve C. (5), Marie Y. (1), Guegan J. (1), Gyorgy B. (1), Cintas P. (6), Meininger V. (7), Le Forestier N. (2, 8), Salachas F. (1, 2), Couratier P. (3), Camu W. (9), Seilhean D. (1, 10)*, Millecamps S. (1)*. (1) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 6 UMR51127, Paris ; (2) Département de Neurologie, Centre de référence SLA Ile-de-France, Paris ; (3) Service de Neurologie, Centre de Référence SLA et autres maladies du neurone moteur, CHU de Limoges ; (4) Banque d'ADN et de cellules du Généthon, Evry ; (5) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire, Paris ; (6) Centre de référence SLA, CHU de Toulouse ; (7) Hôpital des Peupliers, Paris ; (8) Département de recherche en éthique, EA 1610, Etudes des sciences et techniques, Université Paris Sud, Orsay ; (9) Centre de référence SLA, Hôpital Gui de Chauliac, CHU et Université de Montpellier ; (10) Département de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Des mutations dans ANXA11 ont été récemment identifiées chez des patients présentant une SLA à début tardif sans trouble cognitif [1]. Ce gène code l'Annexine A11, une protéine de liaison aux phospholipides dépendante du calcium, impliquée dans la croissance cellulaire, le transport vésiculaire, l'exocytose, la survie et l'apoptose du fait de son interaction avec plusieurs partenaires protéiques tels que la calcycline (S100A6) et PDCD6/ALG2/PEFB1. L'analyse de l'exome de 150 formes familiales (FALS) et 100 cas sporadiques (SALS) a permis d'identifier dans une cohorte de 380 patients et identifié 3 variants rares dont un (L254V) responsable d'une SLA à début précoce. Deux autres mutations sont localisées dans le domaine prion de la protéine : la mutation D40Y est probablement pathogène puisqu'elle ségrège dans la famille concernée et affecte le même acide aminé que la mutation D40G d'ores et déjà décrite. Le variant G38R a été identifié chez 2 patients présentant des troubles cognitifs et une atteinte motrice spastique prédominante. L'analyse neuropathologique de l'un d'entre eux a montré des inclusions caractéristiques de SLA marquées par TDP43 ou la Cystatin C, associées à des accumulations d'Annexine A11, alors que cette forme mutée est moins stable in vitro dans les lymphoblastes. Ces résultats génétiques et neuropathologiques confirment que les mutations dans ANXA11 sont responsables de SLA.

Références :

[1] Smith, B.N., Topp, S.D., Fallini, C., et al. (2017). Mutations in the vesicular trafficking protein annexin A11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci. Transl. Med.* 9.

*Contribution égale.

PROJET 3

ÉTUDE DES EFFETS DE LA DÉLOCALISATION CYTOPLASMIQUE DE FUS DANS LES NEURONES ADULTES

Cassel R., Lorenc F., Dieterle S., De Tapia C., Goy M.A., Dupuis L., INSERM U1118, Strasbourg, France.

La SLA et la DFT (démence fronto temporale) sont deux maladies neurodégénératives incurables qui, malgré des symptômes très différents, sont génétiquement et cliniquement liées. Les mutations dans le gène FUS, codant pour une protéine multifonctionnelle impliquée dans de nombreux processus cellulaires, peuvent affecter la séquence de localisation nucléaire (SLN) et entraînent des formes très sévères de SLA. Chez les patients porteurs d'une mutation FUS, on observe une délocalisation et la formation d'agrégats cytoplasmiques de FUS. De tels agrégats sont retrouvés également chez une fraction de patients DFT. Ici, l'équipe a créé un nouveau modèle de souris qui permet la troncation de la protéine FUS dans les neurones adultes (Fus cKI).

Après induction de la recombinaison, l'équipe a montré que les souris Fus cKI expriment une forme tronquée de la protéine FUS dans le cortex frontal et la moelle épinière. La troncation de FUS dans les neurones adultes ne provoque pas de troubles moteurs. Cependant, les souris Fus cKI développent une altération importante de la sociabilité et de l'exécution de tâches tandis que leur mémoire semble préservée, tableau clinique rappelant celui des patients atteints de DFT. Ces résultats suggèrent que la délocalisation de FUS dans les neurones adultes favorise un tableau clinique de DFT, et suggère que l'âge d'apparition des lésions pourrait être une clé de la diversité phénotypique du continuum SLA-DFT.

PROJET 4

DÉVELOPPEMENT ET CARACTÉRISATION DE MODÈLES IN VITRO POUR TESTER L'EFFICACITÉ DES APPROCHES DE THÉRAPIE GÉNIQUE DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE LIÉE À LA SOD1

Delamare M., Elouej S., Bigot A., Cappella M., Biferi M.G., Institut de Myologie - Sorbonne Université - INSERM U974. Faculté de Médecine, Paris.

Les mutations du gène de la superoxyde dismutase (SOD1) sont liées à 20% des cas de SLA. La SLA est une maladie mortelle du motoneurone (MN) définie par la dégénérescence des MN et l'atrophie du muscle squelettique (SM). La suppression de la SOD1 mutante toxique dans ces tissus est une possibilité thérapeutique encourageante pour la SLA liée à la SOD1.

L'équipe a déjà signalé qu'une approche moléculaire, utilisant des oligonucléotides antisens et un vecteur viral adéno associé de sérotype rh10 (AAV10), est capable de médier le saut d'exon du pré-ARNm SOD1 (hSOD1) humain [1]. L'administration intraveineuse et intracérébroventriculaire combinée de particules virales a conduit à une réduction significative des niveaux de hSOD1 mutant dans tout le corps des souris SOD1G93A, en particulier dans les MN et la SK, entraînant une survie prolongée et la récupération des fonctions neuromusculaires.

L'objectif de cette étude est de tester l'efficacité de notre stratégie de thérapie génique dans le contexte pathologique humain. L'équipe a généré des modèles in vitro à partir de fibroblastes dermiques de patients SOD1 (exprimant différentes mutations: A4V, L144F et G93D). Les fibroblastes primaires ont été immortalisés et trans-différenciés en myoblastes sur surexpression conditionnelle de MyoD, en utilisant des protocoles établis [2].

L'équipe a analysé l'expression de l'ARNm et des protéines de SOD1 dans des conditions physiologiques ou après inhibition du protéasome, dans des fibroblastes et des myotubes différenciés. Après traitement avec l'inhibiteur du protéasome MG132, elle a observé une augmentation significative de l'ARNm et de la protéine hSOD1, dans les cellules des patients par rapport aux témoins. La prolifération dans les deux types de cellules et les propriétés de différenciation dans les myotubes ont été altérées dans les cellules mutantes SOD1, avec des effets plus frappants dans la lignée cellulaire A4V (responsable d'une progression agressive de la maladie chez les patients).

Afin de tester les effets de la thérapie génique dans ces modèles in vitro, l'équipe a développé un protocole pour transduire efficacement les cellules musculaires squelettiques avec un AAV10 portant une protéine fluorescente verte comme gène rapporté. Elle prévoit maintenant d'évaluer l'effet de la désactivation de hSOD1 dans ce modèle in vitro, après transduction avec l'AAV10 précédemment généré exprimant les séquences antisens.

Les résultats contribueront au développement de modèles cellulaires in vitro pour la SOD1-ALS. Ces modèles seront utiles pour comprendre la contribution tissulaire spécifique de la mutation hSOD1 à la maladie et pour tester les approches de silençage SOD1.

Références :

[1] Biferi, M. G.; Cohen-Tannoudji, M.; Cappelletto, A.; Giroux, B.; Roda, M.; Astord, S.; Marais, T.; Bos, C.; Voit, T.; Ferry, A.; Barkats, M. A New AAV10-U7-Mediated Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in an ALS Mouse Model. *Mol. Ther.* 2017, 25 (9), 2038-2052. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.05.017>. [2] Chaouch, S.; Mouly, V.; Goyenvalle, A.; Vulin, A.; Mamchaoui, K.; Negroni, E.; Di Santo, J.; Butler-Browne, G.; Torrente, Y.; Garcia, L.; Furling, D. Immortalized Skin Fibroblasts Expressing Conditional MyoD as a Renewable and Reliable Source of Converted Human Muscle Cells to Assess Therapeutic Strategies for Muscular Dystrophies: Validation of an Exon-Skipping Approach to Restore Dystrophin in Duchenne Muscular Dystrophy Cells. *Hum. Gene Ther.* 2009, 20 (7), 784-790. <https://doi.org/10.1089/hum.2008.163>.

PROJET 5

LES CODONS DE TERMINAISON PRÉMATURÉE DANS SOD1 CAUSANT LA SLA

Guissart C. (1, 2), Mouzat K. (1, 2), Kantar K. (1, 2), Polge A. (1), Raoul C. (2), Lumbroso S. (1, 2). (1) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Univ. Montpellier ; (2) Institut de Neurosciences, Montpellier.

Actuellement, une minorité de codons de terminaison prématurée (PTC) provoquant une SLA a été identifiée dans le gène SOD1. L'équipe a analysé leur localisation dans SOD1 pour évaluer si ces PTC sont vus par la désintégration de l'ARNm médiée par le non-sens (NMD).

Concernant les règles NMD, elle a estimé que la région de SOD1 obéissant au NMD est située entre les nucléotides 151-301, qui correspondent aux acides aminés 50-100.

L'étude montre que tous peuvent échapper à la NMD, entraînant la production de protéines tronquées. Cette découverte soutient l'hypothèse selon laquelle l'haploinsuffisance n'est pas un mécanisme sous-jacent de la SLA associée au mutant SOD1 et suggère que les PTC trouvés dans les régions qui déclenchent la NMD ne sont pas pathogènes.

PROJET 6

MODÈLE ZEBRAFISH COMME OUTIL FONCTIONNEL POUR ANALYSER LA PATHOGÉNÉCITÉ DES VARIANTES GÉNIQUES SOD1

Chudinova A. (1), Rossel M. (2), Pittion S. (3), Bernard E. (4), Le-Masson G. (5), Camu W. (6), Raoul C. (7), Lumbroso S. (1), Mouzat K. (1). (1) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Nîmes, INM, Univ. Montpellier ; (2) EPHE, INSERM, U1198, PSL Research University, Montpellier ; (3) Service de Neurologie, CHU de Nancy ; (4) Centre SLA, Hôpital neurologique P. Wertheimer, Lyon, Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR5310, INSERM U1217, Faculté de Médecine Rockefeller, Université Claude Bernard Lyon I ; (5) Department of Neurology, Nerve-Muscle Unit and Centre de Référence Des Pathologies Neuromusculaires CHU Bordeaux (Groupe Hospitalier Pellegrin), Université de Bordeaux ; (6) Centre SLA, CHU Gui de Chauliac, Montpellier ; (7) INM, Univ. Montpellier, Montpellier, France.

Le diagnostic moléculaire de la SLA repose sur l'analyse des séquences génétiques des patients à la recherche d'un variant pathogène. L'un des principaux problèmes du diagnostic moléculaire est l'interprétation de la pathogénicité variable. La classification des variantes est basée sur des critères internationaux d'analyse de la pathogénicité tels que la fréquence dans la population, l'effet sur la protéine, les prédictions in silico etc. Parmi eux, les données fonctionnelles sont considérées comme un élément essentiel de la classification des variantes [1]. L'émergence du séquençage de nouvelle génération a conduit à une augmentation du nombre de nouvelles variantes, dont certaines restent des variantes de signification inconnue (VUS) pour lesquelles il existe un manque de preuves expérimentales. Dans l'intervalle, le besoin d'une interprétation précise et rapide des variantes augmente en raison du nombre croissant de nouveaux gènes de la SLA et du potentiel des thérapies antisens émergentes pour le gène SOD1.

L'équipe a développé le poisson zèbre comme modèle pour l'analyse fonctionnelle du candidat VUS, identifié par des tests génétiques de routine au CHU de Nîmes. L'étude de 4 variantes de SOD1: Ile150Met; Lys137*; delGlu134; Asp126Asn. La surexpression transitoire de ces variantes en utilisant la microinjection d'ARNm dans des embryons de poisson zèbre au stade 1 cellule, a conduit à des anomalies locomotrices et à une augmentation de la ramification des axones motoneuronaux chez les larves âgées de 2 jours. Des anomalies similaires ont été observées en utilisant la variante pathogène SOD1 Ala5Val. L'équipe suggère que notre modèle prouve un effet pathogène de ces variantes.

Cette approche pourrait servir d'outil de diagnostic moléculaire, fournissant de nouvelles preuves fonctionnelles pour la reclassification des VUS. Il peut être appliqué à d'autres gènes, fournissant ainsi une solution au défi de l'interprétation des variantes.

Références :

[1] S. Richards et al., « Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology », Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet., vol. 17, no 5, p. 405-424, mai 2015, doi: 10.1038/gim.2015.30.

PROJET 7

DYSFONCTIONNEMENTS DE LA MÉMOIRE CHEZ LES SOURIS FUS Δ NLS/+

Tzeplaeff L. (1, 2), Seguin J. (1), Cosquer B. (1), Merienne K. (1), LeGras S. (3), Plassard D. (3), Cassel J.C. (1), Dupuis L. (2), Boutillier A.L. (1). (1) LNCA, CNRS UMR 7364, Université de Strasbourg ; (2) Inserm, UMR-S1118, Université de Strasbourg ; (3) IGBMC, Plateforme GenomEast, Illkirch-Graffenstaden.

Les troubles cognitifs dans la SLA et la DFT sont associés à un pronostic vital diminué mais leurs mécanismes sous-jacents restent peu connus. Dans certains cas de SLA/DFT on observe une délocalisation cytoplasmique de la protéine FUS. FUS étant une protéine de liaison à l'ADN/ARN, impliquée dans toutes les étapes liées à la transcription, sa délocalisation pourrait induire des dérèglements d'expression génique, qui pourraient sous-tendre les troubles cognitifs. Nous avons utilisé un modèle murin, les souris Fus Δ NLS/+, pour caractériser les conséquences épigénomiques/transcriptomiques de la mutation de Fus au cours d'un apprentissage. Nous montrons que les souris Fus Δ NLS/+ présentent des altérations de la mémoire spatiale, suggérant un dysfonctionnement de l'hippocampe. Les études transcriptomiques (RNA-sequencing) montrent peu de dérégulations au repos. En cours de l'apprentissage spatial, les gènes liés à l'activité neuronale (Fos, Egr1, Arc...) sont induits dans l'hippocampe des deux groupes. Cependant, chez les souris Fus Δ NLS/+, on observe davantage de gènes liés à la plasticité synaptique, et moins de gènes liés à l'activation transcriptionnelle comparé aux WT. Pour comprendre les bases épigénétiques de ces altérations, l'équipe a réalisé des expériences de ChIP-sequencing dans des noyaux neuro-naux triés par FACS. Elle montre que les marques d'histones associées à l'activation transcriptionnelle (H3K27ac, H3K4me3 et H4K12ac) sont fortement augmentées chez les Fus Δ NLS/+ et que les gènes qui portent ces histones modifiées sont significativement plus exprimés au repos et en cours d'apprentissage. Ces modifications transcriptionnelles/épigénétiques pourraient être causées par des cassures de l'ADN et une mauvaise réponse du dommage à l'ADN, des événements dépendants de la fonction de FUS. En conclusion, la mutation de Fus provoquerait des modifications importantes sur la chromatine des neurones hippocampiques, induisant des dérégulations transcriptionnelles associées à l'apprentissage. Ces données permettent de mieux comprendre comment la délocalisation de FUS causerait les déficits cognitifs associés à la SLA-FUS/DFT-FUS.

Biomarqueurs et thérapies dans les maladies du neurone moteur

PROJET 1

IRM DE LA CORDE SPINALE POUR LA DESCRIPTION DE L'ÉVOLUTION LONGITUDINALE DE LA PATHOLOGIE PRÉSYMPTOMATIQUE CHEZ LES PORTEURS DE MUTATION C9ORF72

Querin G. (1, 2, 3), Bede P. (4), Pellegrini-Issac M. (5), Rinaldi D. (6, 7), Catala M. (8), Saracino D. (6, 7), Salachas F. (9), Camuzat A. (6), Marchand-Pauvert V. (5), Cohen-Adad J. (10), Colliot O. (6, 11, 12), Le Ber I. (6, 7), Pradat P.F. (5, 9, 13).

(1) APHP, Service de Neuromyologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) Institut de Myologie, Plateforme I-Motion Adultes, Paris ; (3) Sorbonne Université, Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris ; (4) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College Dublin, Irlande ; (5) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Université, Paris ; (6) Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (7) Centre Référent SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; (8) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, CNRS UMR7622, INSERM ERL 1156, IBPS, Paris ; (9) APHP, Service de Neurologie, Centre SLA, Paris ; (10) NeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal, QC, Canada ; Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Université de Montreal, QC, Canada ; (11) Aramis Project Team, Inria, Paris ; (12) Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Paris ; (13) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, United Kingdom.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence frontotemporale (DFT) partagent une susceptibilité génétique et une grande partie des cas familiaux sont dus à des mutations du gène c9orf72. Des études d'imagerie cérébrale et médullaire (SC) chez des porteurs asymptomatiques de c9orf72 ont démontré une dégénérescence de la matière blanche (MW) et de la matière grise (GM) jusqu'à 20 ans avant l'apparition prévue des symptômes 1,2.

L'objectif de cette étude de cette étude était de décrire longitudinalement à l'aide de l'IRM quantitative l'évolution de la dégénérescence SC sur 36 mois dans une cohorte de porteurs de mutation asymptomatiques c9orf72.

72 personnes asymptomatiques ont été enrôlées dans une étude longitudinale de parents au premier degré de patients c9orf72-ALS et FTD. 40 (C9+) portait l'expansion répétée pathogène. Chaque sujet a subi une IRM cervicale 3T SC. Des mesures quantitatives de l'atrophie GM et MW et des paramètres DTI ont été évaluées au départ, après 18 et 36 mois. Les données ont été analysées sur la population totale et dans deux sous-groupes composés de sujets de moins de 40 ans.

Aucune différence significative de l'aire transversale GM n'a été observée au départ entre les sujets C9+ et C9- ni aucune évolution n'a été identifiée au fil du temps. Au départ, une atrophie significative de la MW a été détectée à chaque niveau vertébral cervical chez les sujets C9+ âgés de plus de 40 ans (valeur $p < 0,05$), qui a été confirmée et est restée stable après 18 et 36 mois. Une réduction significative de l'anisotropie fractionnée (AF) dans les faisceaux pyramidaux a été observée chez les sujets C9+ âgés de plus de 40 ans. La réduction de l'AF était progressive au fil du temps avec une différence significative entre l'évaluation initiale et l'évaluation à 36 mois ($p = 0,02$).

PROJET 2

AB1-42 ET TAU COMME BIOMARQUEURS POTENTIELS POUR LE DIAGNOSTIC ET LA PROGNOSE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Lanznaster D. (1), Hergesheimer R.C. (1), Bakkouche S.E. (2), Beltran S. (2), Vourc'h P. (1, 3), Andres C.R. (1, 3), Dufour-Rainfray D. (1, 4), Corcia P. (1, 2), Blasco H. (1, 4). (1) UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm ; (2) Centre Constitutif SLA, CHRU Bretonneau, Tours ; (3) CHU Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours ; (4) CHU Tours, Service de MNIV, Tours.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la maladie des motoneurons la plus courante, mais son diagnostic définitif tarde à environ 12 mois. Bien que la recherche soit très active dans le domaine des biomarqueurs, l'absence de biomarqueurs spécifiques pour le diagnostic contribue à ce long délai. Une autre stratégie d'identification de biomarqueurs basée sur des molécules moins spécifiques mais sensibles peut être intéressante en pratique clinique. Par exemple, les marqueurs liés à d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (MA) pourraient être pleinement explorés. Ici, l'équipe a comparé les niveaux de base d'amyloïde B1-42 (AB1-42), de Tau total et de protéine Tau phosphorylée (phospho-Tau) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients atteints de SLA aux témoins et les avons corrélés avec les paramètres cliniques de la progression de la SLA collectés sur 12 mois.

Nous avons observé des niveaux accrus de AB1-42 (témoins: $992,9 \pm 358,3$ ng / L; ALS: $1277,0 \pm 296,6$ ng / L; $p < 0,0001$) et une augmentation du rapport AB1-42 / phospho-Tau et de l'indice Innotest Amyloid Tau (IATI) (les deux $p < 0,0001$). L'IITA et le rapport phospho-Tau / Tau total étaient corrélés positivement avec l'ALSFRS-R et le poids au départ. Une analyse multivariée a révélé que l'ALSFRS-R de base était associé à AB1-42 et au rapport phospho-Tau / Tau total ($p = 0,0109$ et $p = 0,0013$, respectivement). Les niveaux totaux de Tau et de phospho-Tau étaient corrélés négativement avec la variation de l'ALSFRS-R aux mois 6 et 9, respectivement ($p = 0,02$ et $p = 0,04$, respectivement). Le rapport Phospho-Tau / Tau total était corrélé positivement avec la variation de l'ALSFRS-R au mois 9 ($p = 0,04$). Les niveaux de LCR de AB1-42 pourraient être utilisés comme un outil complémentaire au diagnostic de la SLA, et les niveaux totaux de Tau et de phospho-Tau peuvent aider à établir le pronostic de la SLA. D'autres études méritent d'explorer les mécanismes physiopathologiques associés à ces marqueurs. Malgré leur manque de spécificité, phospho-Tau / Tau total et AB1-42 doivent être associés à d'autres marqueurs biologiques et cliniques afin d'améliorer la gestion de la SLA.

PROJET 3

DÉPISTAGE MOLÉCULAIRE DES MÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LA FDA DANS LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES HUMAINES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MONOGÈNES RARES

Gide J. (1), Roussange F. (2), Polvèche H. (1), Aubœuf G. (3), Boland A. (4), Deleuze J.F. (4), Cailleret M. (2), Kabashi E. (5), Peschanski M. (1), Martinat C. (2), Baghdoyan S. (2). (1) CECS I-STEM, Corbeil-Essonnes ; (2) U861 INSERM, I-STEM, Corbeil-Essonnes ; (3) Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule, ENS de Lyon ; (4) CEA/Centre National de Génotypage, Evry ; (5) Institut Imagine, Paris.

Compte tenu des taux d'attrition élevés, des coûts substantiels et de la lenteur de la découverte et du développement de nouveaux médicaments, la réutilisation des « anciens » médicaments pour traiter les maladies courantes et rares devient de plus en plus une proposition intéressante. Dans cette étude, l'équipe a évalué le potentiel de l'utilisation de cellules souches pluripotentes humaines pour identifier des médicaments candidats réutilisables. Pour cela, elle a traité des dérivés de cellules souches embryonnaires humaines avec 50 médicaments commercialisés et elle a annoté les changements moléculaires induits par séquençage profond de l'ARN. En nous concentrant sur des gènes précédemment impliqués dans des maladies monogéniques, elle a identifié des médicaments capables de moduler l'expression de p62 / SQSTM1, un gène connu pour être impliqué dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). La plupart des cas de SLA sont sporadiques mais 5 à 10% des cas sont familiaux et impliquent une mutation du gène SOD1, TARDBP, C9orf72, OPN ou p62 / SQSTM1. L'équipe a traité des motoneurons différenciés des cellules souches embryonnaires humaines et nous avons montré que l'un des médicaments identifiés

était capable de réguler à la hausse p62/SQSTM1, pour favoriser son agrégation dans les punctas, apparaissant lors de la formation de l'autophagosome. Pour explorer davantage ce potentiel thérapeutique, nous avons généré des cellules souches pluripotentes humaines p62 +/- et p62 -/- en utilisant la technologie CRISPR-Cas9.

Grâce à ces outils cellulaires, nous avons mis en évidence l'altération de l'autophagie des motoneurons p62 +/- et p62 -/-. Le traitement des cellules avec le médicament a permis de restaurer l'autophagie. Elle a ensuite testé le potentiel du médicament dans un modèle de poisson zèbre de la SLA causée par le renversement de p62. Le traitement in vivo a amélioré la nage des poissons sans induire de toxicité. Au total, ces résultats identifient une molécule approuvée par la FDA capable de moduler la voie de l'autophagie dans les motoneurons humains grâce à l'induction de p62/SQSTM1. Ces données soulèvent la question du potentiel thérapeutique de cette molécule à la fois pour la SLA mais aussi pour d'autres maladies neuromusculaires associées à une agrégation protéique anormale.

PROJET 4

L'UTILISATION D'INTRABODIES POUR LE DÉVELOPPEMENT DE THÉRAPEUTIQUES CIBLANT L'AGRÉGATION DE PROTÉINES DANS LA SLA

Hergesheimer R. (1), Chami A. (1), Haouari S. (1), Martineau P. (4), Vourc'h P. (1, 2), Andres C. (1, 2), Corcia P. (1, 3), Lanznaster D. (1), Blasco H. (1, 2). (1) UMR 1253, iBRAIN, Université de Tours, INSERM, Tours ; (2) CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours ; (3) CHU de Tours, Service de Neurologie, Tours ; (4) UMR 1194, IRCM, INSERM, Montpellier.

À ce jour, aucun médicament convaincant n'existe pour les patients souffrant de SLA. Cela nécessite une recherche active dans le développement de médicaments et l'exploration de biomarqueurs. L'une des cibles putatives les plus attrayantes de la SLA est la protéine de liaison ADN/ARN TDP-43. Bien que principalement localisée dans le noyau dans des conditions physiologiques, la forme de type sauvage (wt) se trouve agrégée dans le cytoplasme chez ≥95% des patients SLA - considérée comme la marque de la SLA. Le but de notre étude était de trouver des produits biopharmaceutiques innovants empêchant l'agrégation du TDP-43. Une bibliothèque de fragments variables à petite chaîne (scFv) a été criblée contre la GFP-wtTDP-43-6xHis recombinante par présentation sur phage.

Des clones présentant une affinité pour wtTDP-43 ont été sélectionnés et purifiés, ainsi qu'un clone témoin ayant une affinité pour la GFP. La prédiction du site de liaison in silico a suggéré plusieurs sites de liaison potentiels pour chaque clone anti-TDP-43, y compris l'extrémité C-terminale, qui est fortement impliquée dans le processus d'agrégation de TDP-43. La cytométrie en flux a démontré la liaison du scFv anti-TDP-43 purifié aux cellules HEK293T perméabilisées, alors qu'aucune liaison n'a été observée pour le scFv anti-GFP, suggérant que le scFv anti-TDP-43 lié au TDP-43 endogène (n = 3). L'immunofluorescence de HEK293T co-transfectée avec wtTDP-43 et anti-TDP-43 scFv a montré une co-localisation cytoplasmique, comparée aux cellules transfectées avec scFv uniquement (n = 2), suggérant que scFv pourrait interagir avec le TDP potentiellement cytotoxique et mal localisé -43. En outre, les essais de réduction MTT sur les cellules co-transfectées scFv / TDP-43 ont montré une tendance à une viabilité accrue par rapport aux cellules transfectées avec wtTDP-43 uniquement (n=3). L'immunoblot d'extraits de HEK293T co-transfecté a révélé une diminution de la quantité totale de TDP-43, par rapport aux cellules transfectées avec wtTDP-43 uniquement (n = 1), ce qui pourrait représenter un mécanisme pour diminuer l'agrégation de TDP-43. Dans l'ensemble, ces données indiquent que nous avons obtenu des scFv neutralisant les effets pathologiques produits par la surexpression de wtTDP-43. En plus de confirmer ces résultats préliminaires, les travaux actuels consistent à confirmer le site de liaison de scFv par cytométrie de cellules portant des mutants TDP-43 spécifiques aux sites de liaison prédits.

PROJET 5

EXPRESSION D'OLIGONUCLÉOTIDES ANTISENS MÉDIÉE PAR AAV POUR LE TRAITEMENT DE C9ORF72-FALS

Cappella M. (1), Peche A. (1), Giroux B. (1), Cuandros Gamboa A.L. (1), Bigot A. (1), Liu E. (2), Bohl D. (2), Biferi M.C. (1). (1) Center of Research in Myology - Sorbonne Université - INSERM U974 - Association Institut de Myologie (AIM). Faculté de Médecine, Paris ; (2) Institute for Brain and Spinal Cord - Sorbonne Université - INSERM U1127 - CNRS U7225, Paris.

La SLA est le trouble du motoneurone adulte le plus fréquent et le plus mortel sans traitement efficace disponible. La forme génétique la plus courante de la SLA (~ 40%) est causée par l'expansion répétée de l'hexanucléotide G4C2 (HRE) dans l'intron 1 du gène C9ORF72 (C9). Trois mécanismes pathologiques non exclusifs ont été proposés pour expliquer la neurotoxicité: la perte de la fonction protéique, la toxicité de l'ARN HRE nucléaire et l'accumulation de répétitions dipeptidiques (DPR). D'énormes efforts de recherche sont en cours pour trouver un remède à cette maladie. Nous développons une stratégie de thérapie génique, basée sur l'expression de séquences antisens (AS) par le biais de vecteurs viraux Adeno Associated (AAV). Nous avons conçu des séquences AS pour cibler simultanément les trois mécanismes pathologiques de la C9-ALS. Pour leur délivrance, l'équipe a fusionné l'AS au petit ARN nucléaire U7, qui les protège de la dégradation et les amène dans les noyaux cellulaires. Nous avons produit des vecteurs lentiviraux et AAV portant l'ARN U7 et différentes séquences AS contre le pré-ARNm C9, contenant le HRE. Nous avons évalué l'efficacité du vecteur lentiviral-U7-AS dans les fibroblastes immortalisés dérivés de patients et nous avons observé jusqu'à 66% ou 55% de réduction du nombre de foyers sens ou antisens, respectivement. Il n'y avait pas de changements significatifs dans les taux de protéines, dans les cellules transduites avec le vecteur thérapeutique, par rapport aux témoins. L'évaluation du vecteur lentiviral-U7-AS sur DPR est en cours dans les fibroblastes. Nous prévoyons maintenant d'évaluer l'efficacité de l'AAV-U7-AS dans les motoneurons spinaux dérivés de cellules souches pluripotentes induites par C9. En parallèle, elle a testé cette approche in vivo, en utilisant le modèle de souris C9 BAC (Jax SN 029099). Après une seule injection intracérébroventriculaire d'un AAV-U7-AS contre C9, nous avons observé une diminution significative de l'ARNm C9 contenant HRE (Variant3) dans la moelle épinière de souris C9, par rapport à un AAV non injecté ou injecté avec un U7-AS contrôle. Dans l'ensemble, ces travaux contribueront au développement d'approches thérapeutiques pour la C9-ALS.

PROJET 6

INHIBITION DE LA B-OXYDATION : UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE PROMETTEUSE DE LA SLA

Quessada C. (1, 2), Bouscary A. (1, 2), Ferri A. (3), Valle C. (3, 4), Ngo S.T. (5, 6, 7), Loeffler J.P. (1, 2), René F. (1, 2). (1) UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Strasbourg ; (2) INSERM, U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg ; (3) Institute of Cell Biology and Neurobiology, CNR, Rome, Italy ; (4) IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy ; (5) Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia ; (6) Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia ; (7) Queensland Brain Institute, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia.

L'altération du métabolisme énergétique associée à la SLA la définit comme une maladie systémique plutôt que comme une pure maladie des motoneurons. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de SLA ainsi que les modèles murins de SLA sont hypermétaboliques. Cet hypermétabolisme apparaît avant les premiers symptômes moteurs dans le modèle murin Sod1G86R. L'augmentation de la dépense énergétique chez les souris Sod1G86R se produit en parallèle avec une augmentation de l'oxydation lipidique (B-oxydation) et une diminution de la glycolyse. Dans cette étude, l'équipe a cherché à évaluer si la restauration du bilan énergétique a un effet bénéfique sur le développement de la SLA chez les souris Sod1G86R. Elle a traité des souris avec un inhibiteur de la B-oxydation (20 mg/kg/jour dans l'eau de boisson pendant deux semaines). Les résultats montrent que l'inhibiteur du traitement de B-oxydation empêche la perte de poids, maintient la force musculaire dans le temps et réduit la dénervation musculaire. De plus, il limite également la dérégulation des marqueurs métaboliques chez les souris Sod1G86R. Pris ensemble, nos résultats montrent que la régulation du bilan énergétique a des effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie chez la souris Sod1G86R et qu'une telle approche pharmacologique pourrait être traduite chez des patients humains.

PROJET 7

MODIFIER LES MACROPHAGES PÉRIPHÉRIQUES POUR AUGMENTER LA SURVIE DE LA SLA

Chiot A. (1), Zaïdi S. (1), Iltis C. (1), Ribon M. (1), Berriat F. (1), Schiaffino L. (1, 2), Jolly A. (3), de la Grange P. (3), Mallat M. (1), Bohl D. (1), Millecamps S. (1), Seilhean D. (1, 4), Lobsiger C.S. (1), Boillée S. (1). (1) Institut du Cerveau, ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris ; (2) Department of Neurological, Biomedical and Movement Science ; University of Verone ; Strada Le Grazie 8-37134 Verone, Italy ; (3) Genosplice, Paris ; (4) Département de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

La microglie et les macrophages périphériques, combinés, ont été impliqués dans la SLA, mais sans discriminer leur rôles respectifs. Les cellules microgliales et les macrophages périphériques ont des origines développementales distinctes. Nous avons donc émis l'hypothèse que leur réaction à la maladie pourrait être différente. En effet, les motoneurons ont leur corps cellulaire dans le SNC entouré de cellules microgliales tandis que leurs axones s'étendent à la périphérie et sont en contact avec des macrophages périphériques. Nous montrons maintenant que les macrophages le long du motoneurone périphérique les axones des souris et des patients SLA réagissent à la neurodégénérescence. Chez les souris SLA, l'infiltration de cellules myéloïdes périphériques dans la moelle épinière était limitée et dépendait de la durée de la maladie. La modulation génique ciblée de la voie des espèces réactives de l'oxygène dans les cellules myéloïdes périphériques de souris SLA, en utilisant le remplacement cellulaire, réduit les deux macrophages périphériques et activation microgliale, symptômes retardés et survie accrue des souris SLA. La transcriptomique a révélée que les macrophages du nerf sciatique et la microglie ont réagi très différemment à la neurodégénérescence, avec modifications des macrophages et activation progressive et unidirectionnelle de la microglie. Donc, la modification des macrophages à la périphérie a la capacité d'influencer la progression de la maladie et est valeur pour la SLA.

PROJET 8

AUTOPHAGIE RÉDUITE LORS DE LA PERTE DE C9ORF72 SYNERGISE AVEC DPR TOXICITÉ DES PROTÉINES DANS LES MODÈLES CELLULAIRES DE LA SLA

Boivin M., Pfister V., Gaucherot A., Ruffenach F., Negroni L., Sellier C., Charlet-Berguerand N., Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch.

Une expansion des répétitions de GGGGCC (G4C2) au sein du gène C9ORF72 est la cause génétique la plus fréquente de l'Amyotrophie Sclérose Latérale (SLA). Ces répétitions entraînent une diminution de l'expression de la protéine C9ORF72, qui régule l'autophagie. En outre, les transcriptions sens et antisens avec respectivement des répétitions G4C2 ou C4G2 expansées sont traduites en protéines toxiques répétées de dipeptide (DPR). Cependant, comment ces répétitions sont traduites et comment cela traduit l'expression réduite de la toxicité répétée du module C9ORF72 ne sont pas claires. Utilisation de répétitions intégrées avec le sens naturel et la séquence antisens C9ORF72, nous avons constaté que le sens G4C2 et C4G2 les répétitions antisens sont traduites par l'initiation en AUG ou en codons de départ presque apparentés, qui sont situés avant les répétitions. Par conséquent, les répétitions expansées sens et antisens C9ORF72 sont respectivement traduites principalement en protéines polyGA et polyPG, et dans une moindre mesure en polyGR. Cependant, ces DPR les protéines exprimées sous leurs codons de départ natifs sont présentes à de faibles niveaux car leur accumulation est empêchée par autophagie. Surtout, une expression réduite de C9ORF72 conduit à une autophagie sous-optimale.

Les protéines DPR conduisant à leur accumulation toxique, entraînant finalement la mort des cellules neuronales. En outre, pharmacologiquement le composé activant l'autophagie empêche la mort des cellules neuronales causée par l'accumulation de protéines DPR sur expression réduite de C9ORF72. Ces résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme pathogène à double effet ALS / FTD où l'expression réduite de C9ORF72 synergise l'accumulation et la toxicité des protéines DPR. Les médicaments activant l'autophagie peuvent empêcher ce mécanisme de double coup pathogène.

PROJET 9

SLA ET HOMEOSTASIE DES PROTEINES : FOCUS SUR LA SUMOYLATION

Dangoumau A. (1), Maurel C. (1), Chami A. (1), Veyrat-Durebex C. (1, 2), Beltran S. (1), Blasco H. (1, 2), Andres C. (1, 2), Corcia P. (1, 3), Vourc'h P. (1, 2). (1) UMR 1253 iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours ; (2) Service de Biochimie et Biologie moléculaire, CHRU de Tours, Tours ; (3) Service de Neurologie, Centre SLA, Tours.

Une des caractéristiques de la Sclérose Latérale Amyotrophique est la présence d'agrégats cytoplasmiques. Un défaut de régulation de l'homéostasie protéique, à savoir de la capacité à maintenir une bonne conformation, concentration et localisation cellulaire des protéines, apparaît aujourd'hui comme un mécanisme majeur dans la physiopathologie de la maladie. L'équipe s'est intéressée au rôle joué par le processus cellulaire de SUMOylation dans la régulation de l'homéostasie des protéines SOD1 et TDP-43, deux protéines présentes dans les agrégats dans les motoneurones en dégénérescence. La SUMOylation consiste en la modification post-traductionnelle des protéines par liaison à une protéine Small Ubiquitin Modifier (SUMO).

Elle a tout d'abord observé qu'une inhibition globale de la voie de la SUMOylation par l'acide anacardique dans des cellules sur-exprimant TDP-43 réduit significativement la formation des agrégats, augmente la neuritogenèse et améliore la viabilité cellulaire. Elle a ensuite montré que la protéine SUMO-1 colocalise dans les agrégats avec les protéines SOD1 ou TDP-43. L'inhibition spécifique des lysines cibles de la SUMOylation dans SOD1 et TDP-43 par mutagenèse dirigée affecte leur agrégation cytoplasmique. En effet l'inhibition de la SUMOylation de SOD1, sur-exprimées dans des cellules motoneuronales, réduit le nombre de cellules avec agrégats. L'inhibition de la SUMOylation de TDP-43 entraîne quant à elle une modification de la localisation intracellulaire des agrégats, qui apparaissent alors principalement nucléaires, et non plus cytoplasmiques. Ces modifications sont associées à une amélioration du fonctionnement globale des cellules et à une modification de l'expression de nombreux gènes impliqués dans la régulation de l'homéostasie protéique et dans la synaptogenèse.

Une meilleure connaissance des mécanismes post-traductionnelles des protéines impliquées dans la pathogenèse de la SLA, en particulier la SUMOylation et l'ubiquitinylation, permettra de mieux comprendre la physiopathologie de la SLA et pourrait conduire à de nouvelles pistes thérapeutiques.

PROJET 10

LES STRATÉGIES DE CHÉLATION CONSERVATRICE DU FER ET ANTI-FERROPTOTIQUES POURRAIENT-ELLES CONDUIRE À UNE NEUROPROTECTION DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE ?

Gouel F. (1), Raoul C. (2), Danel V. (3), Timmerman K. (1), Jonneaux A. (1), Pleuvret M. (3), Petrucci M. (1), Laloux C. (1), Dutheil M. (1), Bouchaoui H. (1), Mahoney L. (1), Kuchcinski G. (4), Betrouni N. (1), Viard R. (4), Lopes R. (4), Auger F. (5), Huin V. (6), Garçon G. (7), Moreau C. (3), Duce J. (8), Rolland A. (1), Devedjian J.C. (1), Devos D. (1, 3). (1) Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, CHU-Lille, Inserm, Lille Neuroscience & Cognition, UMR-S1172 Centre COEN LICEND, I-SITE ULNE, Lille ; (2) Inserm UMR1051, Institut des Neurosciences Montpellier, Université Montpellier, Montpellier. (3) Département de Neurologie, Centre SLA, Université de Lille, CHU-Lille, Inserm, Lille Neuroscience & Cognition, UMR-S1172 Centre COEN LICEND, I-SITE ULNE, Lille ; (4) Département de Neuroradiologie, Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US 41 - UMS 2014 - PLBS, F-59000 Lille ; (5) Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US 41 - UMS 2014 - PLBS - Plateforme d'imagerie du vivant et fonctions, F-59000 Lille ; (6) Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, Lille Neuroscience & Cognition, UMR-S1172, Team Alzheimer & Tauopathies, F-59000 Lille ; (7) Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, EA 4483 IMPECS-IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, France Université de Lille, CHU Lille, EA 2694- Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Lille ; (8) Alzheimer's Research UK Cambridge Drug Discovery Institute, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Hills Road, Cambridge CB2 0AH, UK.

Le fer est essentiel à la survie et au fonctionnement cellulaire particulièrement pour la consommation énergétique élevée des neurones. Une dérégulation de l'homéostasie du fer a été observée dans plusieurs études pré-cliniques et cliniques de la SLA. Les séquences d'IRM sensibles au fer (T2* et images pondérées de la sensibilité) montrent une accumulation dynamique de fer dans la voie motrice cortico-spinale chez les patients sporadiques

et familiaux. Une accumulation précoce de fer se produit dans les neurones avant la dégénérescence, puis dans la microglie. La toxicité du fer a été basée sur les effets protecteurs de sa chélation dans plusieurs modèles animaux avec notamment une réduction de l'agrégation TDP-43. Il est intéressant de noter que l'on a récemment découvert que ces altérations peuvent sensibiliser à une mort cellulaire dépendant du fer, appelée ferroptose, dont les principales caractéristiques sont la peroxydation des lipides, la déplétion spécifique en glutathion peroxydases-4 (Gpx4) (cofacteur glutathion), la mitochondriopathie et les modifications morphologiques différentes des autres voies de mort cellulaire (apoptose, nécrose et autophagie). L'ablation conditionnelle de la Gpx4 dans les neurones de souris entraîne une dégénérescence massive des motoneurones.

Les chélateurs du fer ont montré une grande efficacité contre la ferroptose. Afin de permettre l'utilisation chez l'humain, une nouvelle modalité thérapeutique, la « chélation conservatrice du fer » a été mise au point avec un médicament prototype. La défériprone chélate le fer des mitochondries et le redéploie de manière extracellulaire vers la transferrine, transporteur physiologique, afin d'éviter l'anémie. La faisabilité et la sécurité ont été démontrées chez 23 patients, avec une réduction de l'accumulation cérébro-spinale en fer (IRM), du stress oxydatif et des chaînes légères de neurofilaments (sang et LCR) et de l'ALSFRS. L'efficacité est actuellement évaluée dans le cadre d'un essai clinique randomisé (FAIR-ALS-II). Les nouvelles stratégies de neuroprotection anti-ferroptotiques seront discutées.

Références :

[1] Moreau C, Danel V, Devedjian JC, Grolez G, Timmerman K, Laloux C, Petraut M, Gouel F, Jonneaux A, Dutheil M, Lachaud C, Lopes R, Kuchcinski G, Auger F, Kyheng M, Duhamel A, Pérez T, Pradat PF, Blasco H, Veyrat-Durebex C, Corcia P, Oeckl P, Otto M, Dupuis L, Garçon G, Defebvre L, Cabantchik ZI, Duce J, Bordet R, Devos D. Could Conservative Iron Chelation Lead to Neuroprotection in Amyotrophic Lateral Sclerosis? *Antioxid Redox Signal*. (2018), 29: 742-748. [2] Devos D, Moreau C, Kyheng M, Garçon G, Rolland AS, Blasco H, Gelé P, Timothée Lenglet T, Veyrat-Durebex C, Corcia P, Dutheil M, Bede P, Jeromin A, Oeckl P, Otto M, Meininger V, Danel-Brunaud V, Devedjian JC, Duce JA, Pradat PF. A ferroptosis-based panel of prognostic biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep*. 2019;9:2918. [3] Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:221-233.

PROJET 11

LE MOTONEURONE SPINAL TMEM16F AGIT À C-BOUTONS POUR MODULER LA RÉSISTANCE DU MOTEUR ET CONTRIBUER À LA PATHOGENÈSE DE LA SLA

Soulard C. (1), Salsac C. (1), Mouzat K. (1, 2), Hilaire C. (1), Roussel J. (1), Mezghrani A. (1), Lumbroso S. (1, 2), Raoul C. (1), Scamps F. (1). (1) Inserm UMR1051, Institut des Neurosciences Montpellier, Université Montpellier, Montpellier. (2) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Nîmes.

L'entrée neuronale de Ca^{2+} provoquée par l'activité électrique contribue au codage de l'information via l'activation des canaux K^{+} et Cl^{-} . Alors que les canaux K^{+} dépendants du Ca^{2+} ont été largement étudiés, l'identité moléculaire et le rôle des canaux Cl^{-} activés par le Ca^{2+} (CaCC) restent incertains. Ici, L'équipe démontre que TMEM16F régit une conductance Cl^{-} activée par Ca^{2+} dans les motoneurones spinaux. Elle montre que TMEM16F est exprimé dans des amas synaptiques face à des boutons C cholinergiques pré-synaptiques dans les α -motoneurones de la moelle épinière. Les souris avec une suppression d'exon ciblée dans *Tmem16f* affichent une diminution des performances motrices sous un exercice de haute tâche attribuable à une augmentation du seuil de recrutement des motoneurones α rapides. Remarquablement, la perte de la fonction TMEM16F chez les souris SOD1G93A, un modèle murin de sclérose latérale amyotrophique (SLA) réduit de manière significative l'expression d'un marqueur de stress précoce dépendant de l'activité et la dénervation musculaire, retarde l'apparition de la maladie et préserve la force musculaire chez les souris mâles SLA. Ainsi, en tant que nouveau composant des boutons C, le TMEM16F contrôle l'excitabilité des motoneurones et affecte la résistance du moteur ainsi que la détérioration du moteur dans la SLA.

Cette étude soutient fortement le rôle des réseaux excitateurs dans le développement de la maladie motoneuronale dans un contexte de SLA et au potentiel des canaux ioniques comme candidats thérapeutiques.

PROJET 12

L'INTERLEUKINE-2 À FAIBLE DOSE DANS LA SLA EST BIEN TOLÉRÉE ET RÉGULE LES MARQUEURS D'INFLAMMATION DANS LE SANG

Bensimon G. (1-3), Veyrune J.L. (4), Payan C.A.M. (1, 2), Suehs C. (5), Juntas-Morales R. (6), Pageot N. (6), Masseguin C. (7), Saker S. (8), Mickunas M. (9, 10), Garlanda C. (11, 12), Locati M. (12, 13), Malaspina A. (14), Andreasson U. (15), Kirby J. (16), Zetterberg H. (15, 17-19), Shaw P.J. (16), Al-Chalabi A. (20, 21), Leigh P.N. (22), Tree T. (9, 10), De Vos J. (4), Camu W. (6). (1) Département de biostatistique BESPIM, Nîmes; (2) Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de pharmacologie, Paris; (3) Sorbonne Université Médecine, Department of Pharmacology, Paris; (4) Univ Montpellier, CHU Montpellier; (5) Departments of Medical Information and Respiratory Diseases, Univ Montpellier, CHU Montpellier; (6) Clinique du Motoneurone, CHU Gui de Chauliac, Univ Montpellier; (7) Delegation for Clinical Research and Innovation, Nîmes University Hospital, Nîmes; (8) DNA and Cell Bank, Genethon, Evry; (9) Department Immunobiology, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, UK; (10) NIHR Biomedical Research Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK; (11) IRCCS Humanitas Clinical & Research Institute, Milan, Italy; (12) Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy; (13) Department of Medical Biotechnologies and Translational Medicine, University Milan, Milan Italy; (14) Neuroscience and Trauma Centre, Institute of Cell and Molecular Medicine, Neuroimmunology Department, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London, UK; (15) Department of Psychiatry & Neurochemistry, University Gothenburg, Mölndal, Sweden; (16) Sheffield Institute for Translational Neuroscience, Department of Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, UK; (17) Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden; (18) Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK; (19) UK Dementia Research Institute at UCL, London, UK; (20) King's College London, Institute of Psychiatry Psychology and Neuroscience, Department of Basic and Clinical Neuroscience, London, UK; (21) Department of Neurology, King's College Hospital, London, UK; (22) The Trafford Centre for Biomedical Research, Brighton and Sussex Medical School, Falmer, Brighton, UK.

L'interleukine-2 à faible dose (Id-IL-2) augmente le nombre et la fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg) dans plusieurs conditions auto-inflammatoires. La neuro-inflammation étant une caractéristique pathologique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), nous avons cherché à évaluer la pharmacodynamique et la sécurité de la Id-IL-2 chez les patients SLA.

Il s'agissait d'une étude parallèle à trois bras, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo. Les patients ont été randomisés (1: 1: 1) pour recevoir 1 MUI IL-2, 2 MUI IL-2 ou un placebo, administrés par voie sous-cutanée quotidiennement pendant 5 jours toutes les 4 semaines pendant 3 cycles, puis suivis pendant 3 mois. Les critères d'éligibilité comprenaient un âge <75 ans, une durée de la maladie <5 ans, un traitement par riluzole >3 mois et une capacité vitale lente ≥70% de la normale. Le critère de jugement principal était le changement de Treg (en pourcentage de lymphocytes T CD4+) au jour 8. Les critères de jugement secondaires étaient le nombre ou la fréquence de Treg à tous les points dans le temps, la fonction de suppression du Treg et les concentrations plasmatiques de chimiokines (CCL2, CCL17 et CCL18). La progression de la maladie a été évaluée par ALSFRS-R, la capacité vitale lente et les niveaux plasmatiques de NFL. L'innocuité a été évaluée par un examen clinique, des rapports d'événements indésirables et des tests de laboratoire de routine.

Les 36 patients randomisés étaient en vie à la fin des 6 mois de suivi, et tous sauf un ont terminé toutes les évaluations de l'essai. Aucun événement indésirable grave (EIG) lié au médicament n'a été observé et aucun changement dans la progression de la maladie n'a été mis en évidence par les taux d'ALSFRS, de SVC ou de NFL plasmatique.

L'analyse des critères de jugement principaux a montré une augmentation à J8 de la fréquence des Tregs des cellules CD4+ dans les bras 2 MUI et 1 MUI par rapport au placebo avec une grande taille d'effet (ES) pour les deux groupes de traitement: 2MIU ES = 3,7 (IC95%: 2,3-4,9) et 1MIU ES = 3,5 (IC95%: 2,1-4,6). À J64, après le cycle 3, la réponse était plus élevée qu'après le cycle 1 (+ 7,6% à 2MIU et + 4,4% à 1MIU - p <0,0001). La fonction suppressive de Treg était significativement augmentée avec 2 MUI (p = 0,008) et 1 MUI (p = 0,005). Le CCL2 plasmatique a diminué en fonction de la dose (p = 0,0004), tandis que les concentrations plasmatiques de CCL17 et CCL18 ont augmenté en fonction de la dose (p = 0,0033 & p = 0,0105).

Dans l'ensemble, les changements observés dans les Tregs et les marqueurs inflammatoires associés à la SLA, y compris CCL2 et le phénotype des monocytes, sont en accord avec un passage à un environnement cytopathique moindre.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ces changements se reflètent dans le SNC et ont un impact favorable sur la progression de la maladie de la SLA.

Physiopathologie des maladies du neurone moteur

PROJET 1

LA RELAXATION DES ÉVÉNEMENTS SYNAPTIQUES INHIBITEURS PERMET DE COMPENSER LE MANQUE D'INHIBITION AU NIVEAU DES MOTONEURONES FŒTAUX DE LA SOURIS SOD1G93A

Branchereau P., Martin E., Allain A.E., Cazenave W., Supiot L., Hodeib F., Laupénie A., Dalvi U., Zhu H., Cattaert D., Université de Bordeaux, CNRS, INCIA, UMR 5287, Bordeaux.

La SLA est une maladie neurodégénérative dévastatrice ciblant les neurones moteurs (MNs) et diagnostiquée tardivement lors de la vie adulte. Dans le but d'identifier des changements précoces impliqués dans les phénomènes de neuro-dégénérescence de la SLA, l'équipe a analysé les afférences GABAergiques/glycinergiques au niveau des MNs fœtaux de la souris SOD1G93A (SOD) en parallèle à l'homéostasie chlorure. Les résultats montrent que les IPSCs sont moins fréquents chez les animaux SOD en accord avec une réduction des terminaisons synaptiques VIAAT. Les MNs SOD présentent un EGABAAR (ECI) 10 mV plus dépolarisé que les MNs WT, ceci en association avec une réduction de KCC2. D'une manière intéressante les IPSCs GABAergiques/glycinergiques et les courants évoqués GABAAR montrent une cinétique plus lente dans leur phase de relaxation, ce phénomène étant corrélé à une concentration intracellulaire en chlorure $[Cl^-]_i$ plus importante. Des simulations numériques révèlent que la relaxation plus lente des événements synaptiques agit comme un mécanisme compensateur permettant de renforcer l'inhibition GABA/glycine lorsque le EGABAAR est plus dépolarisé. L'équipe ne sait pas comment de tels mécanismes évoluent au cours des processus pathophysiologiques de la maladie mais nos données indiquent que, tout au moins pour sa forme familiale SOD1, la SLA peut être considérée comme une maladie neuro-développementale.

PROJET 2

L'EXPRESSION DE LA MUTATION SOD1G93A DANS LES MOTONEURONES

Benlefkı S. (1), Sanchez-Vicente A. (1), Milla V. (1), Lucas O. (1), Soulard C. (1), Younes R. (1, 2), Gergely C. (3), Bowerman M. (1), Raoul C. (1), Scamps F. (1), Hilaire C. (1). (1) INM, INSERM U1051, Université de Montpellier ; (2) Centre de recherche en Neurosciences, Faculté des Sciences Médicales, Université Libanaise, Beyrouth, Liban ; (3) Lab C. Coulomb, UMR5221 CNRS-UM, Université de Montpellier.

Il est maintenant bien démontré que la dégénérescence des motoneurones n'est pas due exclusivement à un processus cellulaire autonome, mais implique aussi d'autres types de cellules. Le muscle squelettique, principale cible des motoneurones, est un acteur majeur de la survie des motoneurones et de la synaptogenèse pendant le développement. L'équipe mis au point un modèle murin de la jonction neuromusculaire (JNM) in vitro, permettant d'étudier la contribution différentielle des motoneurones et des cellules musculaires exprimant la mutation SOD1G93A, sur le dysfonctionnement neuromusculaire. Ces travaux montrent que l'expression de la mutation SOD1G93A dans les myotubes n'empêche pas la formation d'une JNM fonctionnelle mais conduit à la diminution de la fréquence de contraction et à une baisse du niveau de transcription de l'isoforme lente de la MHC (type I), la plus résistante à la SLA. Par contre, l'expression de la mutation SOD1G93A dans les motoneurones modifie fortement la formation d'une JNM fonctionnelle, que les myotubes expriment ou non la mutation.

Ces résultats suggèrent que les motoneurones sont un facteur majeur dans le processus de démantèlement de la JNM dans un modèle expérimental de SLA.

PROJET 3

LE RÉCEPTEUR P2X4 DE L'ATP ACTEUR CLÉ DE LA PATHOGÉNÈSE DE LA SLA ET BIOMARQUEUR POTENTIEL

Bertin E. (1), Martinez A. (1), Fayoux A. (2), Fernagut P.O. (1), Le Masson G. (3) Bertrand S.S. (2), Boué-Grabot E. (1). (1) Université de Bordeaux, IMN, CNRS UMR 5293, Bordeaux ; (2) Université de Bordeaux, INCIA, CNRS UMR 5287, Bordeaux ; (3) Neurocentre Magendie, INSERM U1215, and Centre de référence SLA, Bordeaux.

Les récepteurs-canaux P2X de l'ATP exprimés dans les neurones et les cellules gliales du SNC sont impliqués dans de nombreuses maladies neurologiques et neurodégénératives dont la SLA, maladie des motoneurones fatale et incurable. Des travaux réalisés chez la souris SOD1-G93A, modèle murin modélisant la SLA, suggèrent l'implication des P2X4 motoneuronaux dans la pathogénèse de la SLA. Afin de déterminer le rôle de P2X4 dans cette maladie, nous avons créé de nouvelles lignées de souris transgéniques SOD1 chez lesquelles l'expression de P2X4 a été soit supprimée (SOD1/P2X4KO) soit augmentée en surface en supprimant la séquence responsable de l'internalisation du récepteur (SOD1/P2X4KI). La modification de l'expression de P2X4 chez ces animaux améliore les performances motrices et prolonge la durée de vie indiquant que P2X4 joue un rôle complexe dans la progression de la SLA. L'équipe montre également que si P2X4 est exprimé dans les motoneurones spinaux durant la phase asymptomatique chez les souris SOD1, son expression augmente fortement dans la microglie activée durant la phase symptomatique. La modification de l'expression de P2X4 chez les souris SOD1 a d'ailleurs un impact sur l'expression des marqueurs astrocytaires et microgliaux suggérant un rôle dans la réactivité gliale spinale. P2X4 est également exprimé dans les macrophages. L'équipe a observé une forte augmentation de l'expression de P2X4 à la surface des macrophages périphériques des souris SOD1 et ce bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Enfin, ces résultats indiquent que l'augmentation de P2X4 en surface résulte de l'altération progressive de son mécanisme d'internalisation provoquée par les protéines SOD1 mal conformées. L'équipe met actuellement au point la détection de P2X4 à partir d'échantillons sanguins humains afin de déterminer si la présence aberrante de P2X4 à la surface des monocytes des patients peut servir de bio-marqueur pour le diagnostic précoce de la SLA.

PROJET 4

L'UTILISATION DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES HUMAINES A DÉRIVÉ DES NEURONES MOTEURS POUR RÉPONDRE À LA PATHOGÉNÈSE DE LA SMA

Januel C. (1), Tarhaoui J. (1), Come J. (2), Lesueur L. (2), Morizur L. (2), Peschanski M. (2), Martinat C. (1). (1) INSERM/UEVE UMR 861, I-STEM (Institute for Stem Cell Therapy and Exploration of Monogenic Diseases), AFM, Evry ; (2) CECS, I-STEM, AFM, Evry.

L'atrophie musculaire spinale est la cause génétique la plus fréquente de mortalité infantile caractérisée par la dégénérescence spécifique des motoneurones inférieurs (MN) de la moelle épinière, entraînant une paralysie progressive et une atrophie musculaire. L'étiologie de la SMA est liée à une quantité insuffisante de protéine SMN (survival motor neuron), qui résulte de mutations dans le gène SMN1. Malgré l'expression omniprésente de la protéine SMN, on ne sait toujours pas pourquoi les MN sont l'un des types de cellules les plus affectés. Comprendre ce tropisme cellulaire spécifique est essentiel, mais nécessite l'accès au type de cellule concerné. Dans cette étude actuelle, l'équipe a démontré que l'expression réduite de SMN conduisait à une diminution de la survie des MNs dérivés de hiPSC plutôt qu'à un défaut de leur génération.

L'équipe a identifié que ce phénotype peut être sauvé par la kenpaullone, un inhibiteur de plusieurs CKD ainsi que JNK, probablement par un mécanisme dépendant de JNK. Par une approche transcriptomique, elle a identifié des changements spécifiques à la SMA dans les premiers MNs qui incluent des gènes impliqués dans la plasticité synaptique. Fait intéressant, ces défauts génétiques ont été sauvés par un traitement à la kenpaullone. Ces résultats suggèrent que l'altération de l'organisation synaptique pourrait être une nouvelle cible thérapeutique pour la SMA. De plus, plusieurs études suggèrent que des changements pathologiques de la jonction neuromusculaire (NMJ) précèdent la perte motoneurale. L'équipe a ainsi développé une stratégie de co-culture in vitro pour étudier l'interaction entre les MNs et sa cible musculaire squelettique. Dans l'ensemble, ces résultats démontrent le potentiel offert par hiPSC pour faire la lumière sur les bases cellulaires et moléculaires de la vulnérabilité sélective des MN dans la SMA.

PROJET 5

MODULATION DU MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL COMME NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Wurtz G. (1), Audouard E. (1), Gillet-Legrand B. (1), Cartier-Lacave N. (1), Piguet F. (1). (1) INSERM U1127, Neurogencell, Paris.

Il a été rapporté que l'accumulation de cholestérol dans le système nerveux central (SNC) contribue activement à la progression de la maladie dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, l'ataxie spinocérébelleuse et plus récemment la SLA. Le cholestérol est essentiel pour le compartiment myélinique, mais aussi pour son rôle fonctionnel et structurel dans la membrane plasmique. Cependant, dans le SNC, le cholestérol est synthétisé in situ et ne peut pas franchir librement la barrière hémato-encéphalique (BHE).

La cholestérol-24-hydroxylase (CYP46A1) permet la conversion du cholestérol en 24-hydroxycholestérol, capable de traverser la BHE, régulant ainsi l'homéostasie du cholestérol. En outre, cette enzyme est une réponse clé au stress neuronal tel que le stress oxydatif ou l'agrégation de protéines. Par conséquent, l'équipe a émis l'hypothèse que le CYP46A1 pourrait être pertinent pour une thérapie dans la SLA visant à cibler à la fois les formes familiales et sporadiques de la SLA indépendamment de leur origine génétique. Dans le modèle sévère SOD1G93A, nous avons surexprimé CYP46A1 en utilisant un nouveau sérotype AAV (AAVi) capable de traverser le BBB après injection intra-veineuse. Dans un premier temps, l'équipe a confirmé que le vecteur viral AAVi a un tropisme spécifique pour le SNC et notamment les motoneurons. En second lieu, elle a démontré un sauvetage moteur significatif et prolongé des animaux traités pré ou post-symptomatique, mais aussi un effet préventif sur la perte de myéline, par rapport aux animaux non traités. L'évaluation de cette stratégie thérapeutique est en cours dans un autre modèle de SLA.

PROJET 6

ÉTAT NUTRITIONNEL ET MÉTABOLIQUE AU DIAGNOSTIC ET À LA SURVIE DES PATIENTS AVEC SLA ET DFT PAR RAPPORT AUX PATIENTS AVEC LA SLA SEUL

Jésus P., Fayemendy L., Sourisseau H., Lautrette G., Preux P.M., Couratier P., Desport J.C., Unité nutritionnelle, Université de Limoges, France. INSERM U1094, Université de Limoges, France. Centre SLA de Limoges, CHU de Limoges.

Environ 5% à 10% des patients atteints de SLA souffrent de SLA / DFT. Les objectifs de cette étude étaient i) d'étudier l'état nutritionnel et métabolique de la SLA / DFT par rapport aux patients atteints de SLA, ii) d'étudier la survie en fonction de la maladie et de l'état métabolique.

Trois mois après le diagnostic, des évaluations nutritionnelles et de la composition corporelle ont été effectuées.

446 patients ont été inclus, 421 patients SLA et 25 (5,6%) patients SLA / DFT. L'âge médian au moment du diagnostic et le sexe n'étaient pas significativement différents. ALSFRS-R n'était pas significativement différent, mais la FVC était plus faible chez les patients SLA / DFT (79,5% vs 93,0%, $p = 0,042$). Les patients SLA / DFT avaient une perte de poids plus élevée (-10,3% vs -5,0%, $p = 0,004$). La composition corporelle n'était pas significativement différente. Cependant, la SLA / DFT présentait moins souvent une variation REE supérieure à 10% (32,0% contre 53,9%, $p = 0,03$). Les patients atteints de SLA / DFT avaient plus souvent un placement de gastrostomie (68,0% contre 40,1%, $p = 0,006$). Dans l'analyse univariée, les patients SLA / DFT avaient un risque accru de décès par rapport aux patients SLA ($HR = 1,97$, $p = 0,001$) mais pas dans l'analyse multivariée. Dans l'analyse multivariée, quel que soit le type de SLA (SLA et SLA / DFT), une masse grasse plus élevée (+ 1%) était associée à une réduction du risque de décès ($HR = 0,98$, $p = 0,03$) et une plus grande perte de poids (-1%) avec un risque accru de décès ($HR = 1,03$, $p < 0,0001$).

Les patients SLA / DFT semblent avoir une survie plus faible que les patients atteints de SLA seule. Quelle que soit la forme de la SLA, comme décrit précédemment dans la littérature, l'état nutritionnel et la composition corporelle étaient associés au risque de décès.

PROJET 7

CORRÉLÉS NEURaux DE L'IMAGERIE MOTEUR DE ALLURE DANS LA SLA

Abidi M.* (1), De Marco G.* (1)(2), Grami F. (1), Termoz N. (1, 2), Couillandre A. (1)(2), Querin G. (3, 4), Bede P. (3, 4, 5), Pradat P.F. (3, 4, 6). (1) LINP2-AAPS laboratory, UPL, Paris Nanterre University ; (2) COMUE Paris Lumières University ; (3) Département de neurologie, Paris ; (4) Biomedical Imaging Laboratory, Sorbonne University, CNRS, INSERM, Paris ; (5) Computational Neuroimaging Group, Trinity College Dublin, Ireland ; (6) Biomedical Sciences Research Institute, Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Ulster University, Londonderry, United Kingdom.

*Contribution égale.

Les troubles de la marche sont sous-étudiés et mal caractérisés dans la SLA, malgré des preuves croissantes d'un dysfonctionnement extrapyramidal et cérébelleux considérable. Les troubles de la marche s'ajoutent au handicap moteur considérable des patients SLA et nécessitent des interventions multidisciplinaires ciblées. L'objectif de cette étude est d'évaluer les réseaux spécifiques d'imagerie de la marche et l'adaptation fonctionnelle dans la SLA.

Dix-sept patients atteints de SLA avec une incapacité à prédominance des neurones moteurs inférieurs (LMNp), quatorze patients avec une maladie à prédominance des neurones moteurs supérieurs (UMNp) et quatorze témoins sains ont effectué une tâche d'imagerie motrice double sur IRMf; normal et précision. Le questionnaire sur l'imagerie du mouvement - Deuxième version révisée (MIQ-rs) a été utilisé pour évaluer l'imagerie du mouvement chez chaque participant. Les modèles d'activation spécifiques au groupe d'étude ont été évalués lors de l'imagerie motrice de la marche. Des analyses de connectivité fonctionnelle supplémentaires basées sur le voxel ont été effectuées en utilisant la zone motrice supplémentaire, le cervelet et le striatum comme régions de semence.

Les données ont révélé une augmentation significative du temps d'imagerie chez les patients UMNp par rapport aux témoins et LMNp pendant la démarche imaginée. Les patients UMNp présentaient une diminution de la SMA, du DLPFC et une activation du lobule pariétal supérieur et une augmentation du signal orbitofrontal, pariétal et cérébelleux pendant la locomotion imaginée. Une connectivité fonctionnelle accrue des circuits striato et pariéto-cérébelleux a également été démontrée. Une activation supplémentaire a été détectée dans l'insula et le cortex cingulaire.

Les résultats suggèrent une réorganisation fonctionnelle dans la SLA. Des réseaux striato- et pariéto-cérébelleux améliorés chez les patients atteints de SLA UMNp sont susceptibles de représenter une réponse compensatoire à un contrôle postural altéré. L'activation des régions insulaires et cingulées suggère que la peur de tomber est une implication de la perturbation de la marche dans la SLA.

PROJET 8

TR2-TRANSLATION AXONALE ET NEURODEGENERESCENCE SLA / DFT

Piol D. (1, 2), Robberechts T. (1, 2), Rous S. (1, 2), Da Cruz S. (1, 2, 3). (1) VIB-KU Leuven Center for Brain and Disease Research, Leuven, Belgium ; (2) Department of Neurosciences, KU Leuven, Leuven, Belgium ; (3) Ludwig Institute for Cancer Research, University of California San Diego, USA

Les motoneurones sont des cellules hautement polarisées projetant des axones qui s'étendent jusqu'à un mètre. Le volume axonal peut dépasser plus de mille fois celui du soma. Ces caractéristiques exceptionnelles nécessitent des solutions uniques pour l'homéostasie des protéines. Récemment, l'équipe a découvert un rôle de la protéine FUS causant la SLA / FTD dans la traduction axonale et avons démontré que les mutations FUS causant la SLA / FTD suppriment la synthèse des protéines locales dans les axones de souris adultes avant les symptômes de la maladie [1]. Conformément à ces résultats, une altération de la traduction axonale dépendante du FUS mutant a également été rapportée par d'autres dans une lignée cellulaire neuronale [2] et dans les neurones Xenopus [3].

Ensemble, les preuves indiquent que la synthèse des protéines axonales perturbée est un facteur clé de la dégénérescence axonale et de la perte de la jonction neuromusculaire (NMJ), l'un des premiers événements de la SLA. Cependant, les mécanismes sous-jacents sont encore inconnus. L'équipe propose que la traduction locale de l'ARNm

et la compartimentation locale spécifique de la machinerie de traduction sont cruciales pour la régulation de l'axone moteur mature et le fonctionnement des NMJ, et que sa perturbation sous-tend la neurodégénérescence.

Les travaux combinent des modèles de souris sophistiqués et des motoneurones humains dérivés de l'iPSC en utilisant des chambres microfluidiques compartimentées. Pour cartographier la composition de la machinerie de traduction et traduire les ARNm dans les axones moteurs sains et SLA, l'équipe est en train d'effectuer une analyse in vivo impartiale du translatome local (ARNm qui sont activement traduits) dans les axones moteurs sains et malades en exploitant un rapporteur unique lignées de souris transgéniques couplées à un séquençage d'ARN à haut débit. Les mécanismes entraînant le maintien et la perte axonales sont ensuite validés par hybridation in situ par fluorescence, de nouvelles approches de marquage pour visualiser les protéines naissantes à l'aide de la microscopie à super-résolution et de nouveaux NMJ fonctionnels dérivés de l'iPSC que nous avons développés.

Ensemble, nos travaux ont le potentiel d'approfondir notre compréhension de la façon dont les axones matures et leurs synapses avec les muscles sont perdus dans la SLA et peuvent identifier des cibles pour une intervention thérapeutique efficace.

Références :

[1] Lopez-Erauskin, J. et al. ALS/FTD-Linked Mutation in FUS Suppresses Intra-axonal Protein Synthesis and Drives Disease Without Nuclear Loss-of-Function of FUS. *Neuron*, 2018, 100, 816-830 e817, doi:10.1016/j.neuron.2018.09.044. [2] Kamelgarn, M. et al. ALS mutations of FUS suppress protein translation and disrupt the regulation of nonsense-mediated decay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115, E11904-E11913, doi:10.1073/pnas.1810413115. [3] Murakami, T. et al. ALS/FTD Mutation-Induced Phase Transition of FUS Liquid Droplets and Reversible Hydrogels into Irreversible Hydrogels Impairs RNP Granule Function. *Neuron*, 2015, 88, 678-690, doi:10.1016/j.neuron.2015.10.030.

PROJET 9

ÉTUDE TR3-LONGITUDINALE DES MANIFESTATIONS EXTRA-MOTEUR DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Benbrika S., Doidy F., Carluer L., Mondou A., Pélerin A., Eustache F., Viader F.*, Desgranges B.*, Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen.

*Contribution égale.

Des manifestations extra-motrices surviennent chez 50% des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Celles-ci concernent principalement la cognition et le comportement. La dépression et l'anxiété sont moins fréquentes. On sait peu de choses sur la façon dont ces manifestations changent à mesure que la maladie progresse. De même, bien que l'amincissement cortical ait été bien documenté au début de la maladie, il existe peu de données sur l'amincissement cortical au fil du temps et comment cela est en corrélation avec les manifestations extra-motrices. La présente étude a donc évalué l'état cognitif, émotionnel et psychologique et l'amincissement cortical dans un groupe de patients atteints de SLA au départ et après une période de suivi.

L'équipe a évalué les fonctions exécutives, la reconnaissance des émotions faciales, les symptômes dépressifs et anxieux et l'amincissement cortical chez 43 patients atteints de SLA au départ, en les comparant à 28 témoins sains, et 21 d'entre eux 9 mois plus tard. L'équipe a recherché des liens entre les manifestations extra-motrices et les corrélations avec l'épaisseur corticale.

Au départ, les patients avaient une mauvaise fonction exécutive et une mauvaise reconnaissance des émotions complexes par les yeux, et des symptômes plus anxieux et dépressifs que les témoins. Au suivi, seules les capacités d'inhibition avaient empiré. L'amincissement cortical a été observé dans les régions précentrales bilatérales et d'autres parties du cortex cérébral au départ. Au fil du temps, il s'est aggravé dans les zones motrices et extra-motrices. Les fonctions exécutives sont corrélées à un amincissement du gyrus frontal moyen et inférieur et du cortex orbitofrontal.

Au cours du suivi, il y avait peu de détérioration des manifestations extra-motrices et de l'état psychologique, malgré un amincissement cortical continu. Les patients présentant des changements affectifs de la ToM semblaient moins déprimés que les autres. Une flexibilité mentale altérée était sous-tendue par des régions préfrontales avec un amincissement cortical.

Prix Jeunes Chercheurs

C'est devenu une tradition... Depuis 2015, à l'occasion des Journées de la Recherche, l'ARSLA remet 4 prix, saluant la qualité des travaux de 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 2020, ils sont environ deux cents 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 2020, sélectionnés par le Conseil Scientifique de l'ARSLA lors des Journées de la recherche FiISLAN/ARSLA, les lauréats sont :

Pour les présentations orales :

Raphaëlle CASSEL : pour sa présentation « Étude des effets de la délocalisation cytoplasmique de FUS dans les neurones adultes. »

Manon BOIVIN : pour sa présentation « Autophagie réduite en cas de perte de C9ORF72, synergie avec la protéine DPR toxicité dans les modèles cellulaires de la SLA. »

Pour les posters :

Isadora LENOEL : pour sa présentation poster « Étude du rôle du gène associé à la SLA, TBK1, dans les motoneurones et la microglie. »

Philippe GOSSET : pour sa présentation poster « Mécanisme potentiel d'épandage glial de SOD1 dans la SLA. »

Voici les présentations des deux lauréats « Prix poster », vous pouvez retrouver les présentations des lauréats « Prix présentation orale » dans le dossier spécial des JR6.

ÉTUDE DU RÔLE DU GÈNE ASSOCIÉ À LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE, TBK1, DANS LES MOTONEURONES ET LA MICROGLIE

Lenoël I. (1), Robaldo D. (1), Badsì M. (1), Philibert C. (1), Lameth J. (2), Mallat M. (2), Brenner D. (3), Weishaupt J. (3), Bohl D. (1), Millecamps S. (1), Boillée S. (1), Lobsiger Christian S. (1).

(1) Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, équipe du Dr. Boillée, (2) équipe des Drs. Huillard et Sanson, (3) Ulm University, Neurology Department, Germany.

Des mutations dans le gène TANK-Binding Kinase 1 (TBK1) ont été impliquées en 2015 dans certaines formes de SLA. Ces mutations produisent par haploinsuffisance une perte de fonction de la protéine TBK1, impliquée dans l'autophagie et la réponse immunitaire, deux grandes voies importantes dans la SLA. La perte de TBK1 pourrait ainsi causer la SLA par un effet autonome (ie dérégulation de l'autophagie dans les motoneurones, MNs) additionné d'un effet non-autonome (ie dérégulation de la réponse immunitaire microgliale). Pour élucider le rôle de TBK1 dans ces deux types cellulaires, nous avons généré des souris portant une délétion de Tbk1 spécifiquement dans les MNs ou dans les cellules microgliales. Au cours de mon M2, nous avons ainsi mis en évidence que la perte de Tbk1 dans les MNs n'est pas suffisante pour induire leur dégénérescence chez la souris âgée. En revanche, ces MNs présentent des inclusions intracellulaires de p62, suggérant une dérégulation de l'autophagie. Par ailleurs, ces souris possèdent une altération des jonctions neuro-musculaires, mais ne développent pas phénotype moteur anormal.

Afin d'étudier l'effet non-autonome de la délétion de Tbk1 dans les cellules microgliales (Tbk1-KO), nous utilisons deux approches complémentaires in vitro et in vivo, qui sont au cœur de mon projet de thèse. D'une part, nous étudions la réponse de cultures primaires de microglie de souris Tbk1-KO en présence de différents stimuli et son effet sur des MNs en co-culture. D'autre

part, nous étudions la réactivité de la microglie Tbk1-KO chez la souris au cours du vieillissement et son impact sur la capacité régénérative des motoneurones. Enfin, nous étudions l'effet d'une double délétion de Tbk1 dans les MNs et les cellules microgliales afin de tester la contribution non-autonome de la microglie. Ce projet pourrait améliorer notre compréhension des interactions pathologiques motoneurone-microglie contribuant à la SLA.

MÉCANISME POTENTIEL D'ÉPANDAGE GLIAL DE SOD1 DANS LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Gosset P., Scamps F., Raoul C., Mezghrani A.

The Institute for Neurosciences of Montpellier,
Inserm UMR 1051, Univ. Montpellier, Saint-Eloi Hospital,
Montpellier, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est caractérisée par la perte sélective des motoneurones supérieurs et inférieurs conduisant en quelques années à la paralysie et à la mort. Les formes les plus fréquentes sont sporadiques. Parmi les formes familiales de la maladie, le premier gène identifié code pour une protéine ubiquitaire, la superoxyde dismutase de type 1 (SOD1). Des souris transgéniques exprimant des formes humaines mutées de SOD1 résument fidèlement les principales caractéristiques de la maladie. Une dégradation insuffisante de ces protéines aberrantes induit un gain de fonction toxique intracellulaire dans les motoneurones. Cependant, de nombreuses études ont montré que la perte des fonctions motrices est due à une combinaison de mécanismes autonomes non cellulaires délétères rencontrés dans de nombreux types de cellules, y compris les cellules gliales. En effet, il apparaît que les interactions cellulaires et en particulier la propagation de molécules toxiques comme le mutant SOD1 pourraient jouer un rôle dans la maladie. Ici, nous proposons d'évaluer le rôle dans la SLA liée à la SOD1 d'une voie de sécrétion non conventionnelle pour les protéines mal repliées.

Nous étudions la sécrétion « non conventionnelle » dépendante de la protéase spécifique à l'ubiquitine (USP) 19 du mutant SOD1G93A en utilisant un système de co-culture primaire de motoneurones et d'oligodendrocytes et analysons l'expression cellulaire et tissulaire de l'USP19 au cours des différents stades de la maladie par immunofluorescence chez une souris modèle transgénique pour SOD1G93A.

Nos données préliminaires montrent in vitro que la deubiquitinase USP19 favorise la sécrétion du mutant SOD1G93A ainsi que de la forme sauvage. À un niveau plus intégré, les analyses d'immunofluorescence révèlent que l'USP19 est particulièrement exprimé dans les cellules gliales de la moelle épinière, en particulier dans les oligodendrocytes.

Ces résultats permettront de définir les bases d'une intervention ciblée chez ces souris transgéniques SLA et ils apporteront de nouvelles connaissances sur les mécanismes de propagation de la SOD1 nécessaires au développement de nouvelles thérapies.



Isadora Lenoel

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans les centres SLA d'expertise labélisés

Par le Pr Claude Desnuelle - Coordinateur Filière Nationale de Santé FilSLAN⁽¹⁾

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Pour la HAS⁽²⁾, elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient et est conçue pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Le but est de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge pour les aider à améliorer leur qualité de vie et leur parcours de santé. La finalité est l'acquisition de compétences d'auto soins et psychosociales, et la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation. L'ETP doit avoir une approche transversale, s'appuyer sur des référentiels de compétences à acquérir et être conduite par des équipes multi professionnelles auxquelles peuvent s'adjoindre des représentants associatifs voire des malades dit « patients experts ».

Les acteurs de la filière de Santé FilSLAN ont été sensibilisés au concept ETP mis en place par la loi Santé et Territoire du 21 juillet 2009 à l'occasion de journées de formation et de réflexion sur les pratiques dédiées à ce thème en 2013. D'abord réticents, sans doute par crainte d'être confrontés à la charge émotionnelle de devoir ainsi informer précocement les malades sur les étapes évolutives de la SLA et freinés de plus par le fait que ces ETP sont des actions régionales donc individuelles de chaque centre avec la charge de travail d'organiser à partir de leur propre ressource budgétaire et en personnels un programme ETP avec des personnes qualifiées et une validation de l'Agence Régionale de Santé dont

ils dépendent. Quelques centres pionniers ont mis en place à partir de 2014 (Centres SLA de Lille, Marseille, Montpellier, Nice, La Réunion...) avec des retours positifs présentés en Journées Annuelles FilSLAN. Les réticences se sont estompées avec l'évolution sociétale qui fait qu'il est très aisé d'avoir de nombreuses informations sur la SLA en un simple clic Google, mieux vaut que les informations soient personnalisées et délivrées directement par experts. D'un autre côté, le Ministère des Solidarités et de la Santé (DGOS⁽³⁾)





formée et compétente, capable de partager cette expertise avec d'autres malades). Un atelier a été organisé sur ce thème par FILSLAN en 2019 animé par des soignants et des représentants associatifs après des entretiens avec des malades et des aidants familiaux. Il en ressort que les patients interrogés n'adhèrent pas à ce concept mais préfèrent les notions de compagnonnage (mais affranchi de l'équipe soignante donc hors champ des ETP ou de patient ressource (capable d'apporter à l'équipe de soins un regard extérieur pour adapter la prise en charge en fonction des attentes des malades sans interférer dans la formation). Les aidants par contre estiment avoir un savoir-faire acquis qui dépend du stade évolutif de la maladie mais facilement transmissible et ainsi le concept d'aidants experts serait plus adapté au contexte SLA mais n'est pas réglementairement défini.

Maladies Rares qui pilote et finance les filières) a lancé depuis 2018, selon la recommandation 7.3 du PNMR3, des appels à projet ETP avec financement d'appui aidant. Ces appels privilégient l'utilisation d'outils numériques qui permettent de toucher plus facilement les proches aidants familiaux et professionnels, et qui libèrent des contraintes de déplacement pour réaliser les formations sous forme de e-ETP ou d'ETP connectée (utilisant des outils de téléconférence ou visioconférence). Ils peuvent être partagés en inter-régional ce qui en facilite la diffusion. Ainsi, les Centres de Clermont-Ferrand, Limoges, Paris, et Tours ont lancé des programmes, Nice a actualisé le sien en incluant des outils numériques, portant à 9 le nombre de centres labélisés du périmètre de la Filière FILSLAN proposant des ETP. Le nombre ira croissant dans les prochaines années, l'objectif de FILSLAN étant que des formations ETP soient systématiquement proposées dans la prise en charge des personnes atteintes de SLA sur tout le territoire.

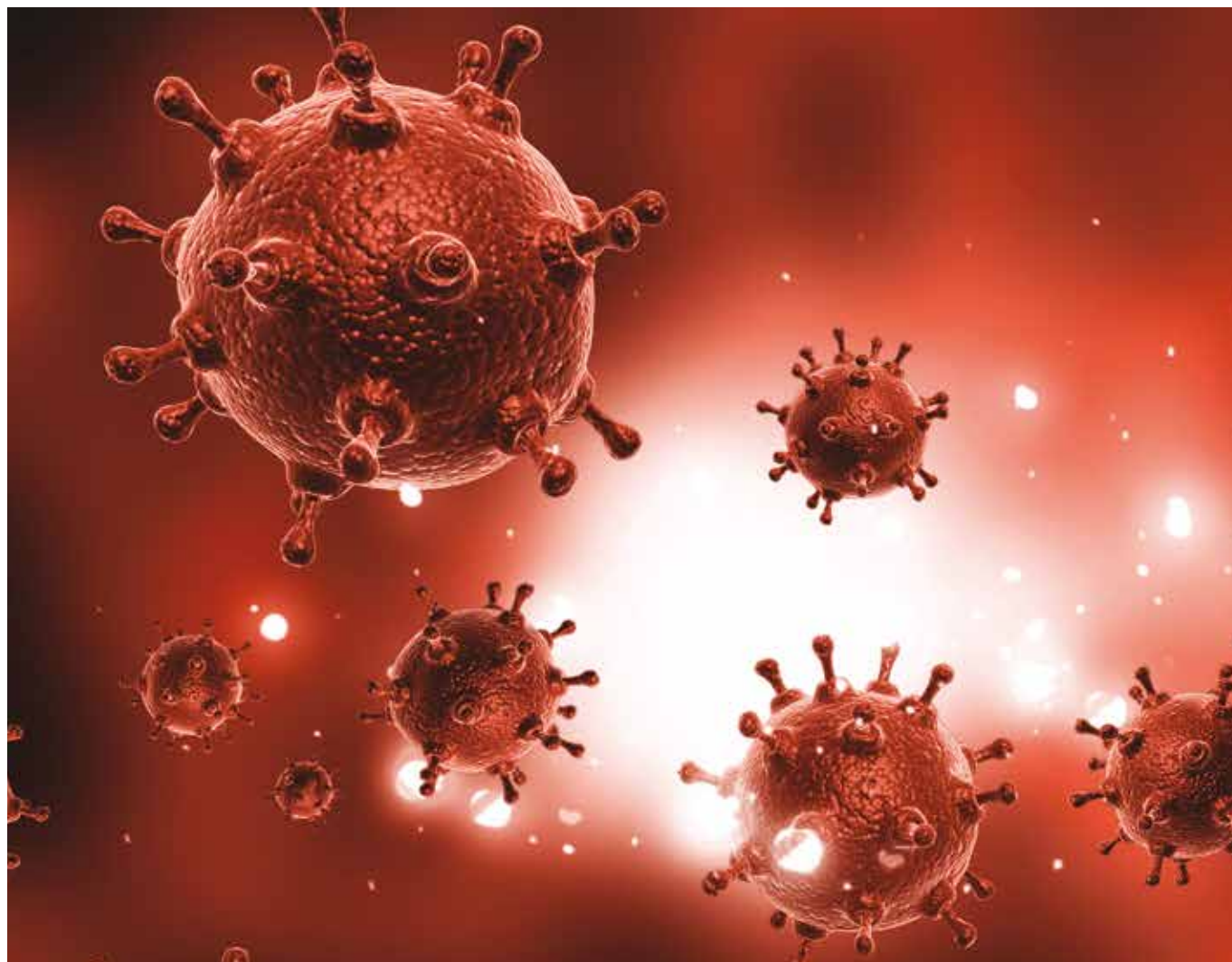
Reste une question qui n'est pas encore claire dans le contexte de la SLA, la place dans les ETP du patient expert (selon la HAS : personne malade expérimentée,

EN SAVOIR PLUS...

Pour en savoir plus, rendez-vous sur les sites suivants :

- La Haute Autorité de Santé (HAS)
<https://www.has-sante.fr/>
- Modules en ligne de type e-learning :
<https://portail-sla.fr/formation-e-learning-sur-la-sla/>
- Liste des centres labélisés proposant des ETP :
<https://portail-sla.fr/programmes-etp/>
- Le cahier JNA 2019 Marseille :
<https://portail-sla.fr/programmes-etp/>

(1) FILSLAN : Filière nationale de Santé Maladies Rares pour la prise en charge de la SLA et autres maladies rares du neurone moteur.
(2) HAS : Haute Autorité de Santé. (3) DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins).



FILSLAN : une filière de santé face aux enjeux de la crise COVID

*Par le Pr Claude Desnuelle - Coordinateur Filière Nationale de Santé
FILSLAN*

La filière Nationale de Santé FilSLAN, pilotée et financée par la Direction Générale de l'Offre de Soins du Ministère des Solidarités et de la Santé, regroupe un dispositif labélisé de 19 Centres experts hospitaliers (Centres de Référence et Centres de Recours et de Compétences) pour la prise en charge des personnes atteintes de SLA répartis sur le territoire français, et leurs partenaires du secteur sanitaire et médicosocial. La crise COVID a fortement impacté le fonctionnement des Centres en raison d'une part pendant la période de confinement de la mobilisation des structures hospitalières vers les soins aux « patients COVID » et des difficultés et des risques à se déplacer pour les personnes atteintes de SLA. Pour la période post-confinement, des difficultés persistent dans le contexte de tensions hospitalières et de craintes ressenties par la population.

Devant ces difficultés, FilSLAN et ses acteurs ont démontré la pertinence du dispositif pour une uniformisation des conduites à tenir, des conseils aux malades ainsi que pour rester au contact et poursuivre l'accompagnement.

La filière a ainsi publié sur son site dès la mi-mars des conseils de protection et ciblés notamment sur les risques de complications respiratoires et nutritionnelles chez les personnes atteintes de SLA, des conseils d'orientation et des conduites à tenir. De même, dans le contexte de difficultés d'accès aux soins rééducatifs sur le lieu de vie, la filière a mis en ligne des conseils d'auto rééducation. Les centres ont particulièrement veillé à rester au plus près des besoins en multipliant les consultations par télé-médecine et télésoins, renforçant aussi les contacts avec les prestataires du domicile pour les surveillances des suppléances vitales pour ceux qui en sont dépendant. Les réseaux de soins ont agi au plus près des malades et ont pu distribuer des masques à leurs adhérents pendant la période de pénurie.

Un enquête nationale de veille a été déployée pour répertorier les personnes atteintes de SLA touchées par la COVID, identifier leur mode de prise en charge et veiller à leur accès aux soins critiques si nécessaire et souhaité pour faire remonter sur les autorités les problèmes rencontrés. À fin juin 2020, une quinzaine de personnes (sur plus de 6000 suivies) étaient déclarées par les centres avoir été atteintes par une infection COVID documentée. La moitié ont nécessité une hospitalisation, 8 sont décédés. Malheureusement la maladie virale continue à se diffuser et les porteurs de SLA sont à haut risque, les Centres s'efforcent de renforcer les mesures de protection, les contacts et surtout de maintenir un accès aux soins pour tous.

Consciente que l'épisode se poursuit, limitant pour certains malades les déplacements, la filière a mis à disposition des Centres affiliés une logistique de communication (ChatBOT- Société BOTDESIGN) avec les malades suivis basée sur l'envoi d'un sms périodique demandant si des interventions ou organisations soignantes sont souhaitées permettant une réactivité renforcée même si les visites en centre sont espacées, les réponses étant analysées en direct sur un tableau de bord permettant aux soignants des Centres une prise de contact personnalisée pour déployer des solutions adaptées à chaque situation. Six centres (Bordeaux, Clermont, Lille, Lyon, Nice et Toulouse) ont actuellement mis en place le dispositif.

La filière a travaillé avec l'ARSLA pour répondre aux inquiétudes, demandes, et préconisations. La Directrice Générale de l'ARSLA participe aux réunions du Comité de gouvernance de la filière.

EN SAVOIR PLUS...

Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site de la filière FilSLAN : <https://portail-sla.fr/>

Retrouvez également la FAQ Covid/SLA sur le site de l'ARSLA www.arsla.org

Récit de l'Échappée belle à vélo de Robert Abraham

Pour son troisième voyage à vélo au profit de l'ARSLA, Robert Abraham a choisi de traverser les Pyrénées, entre fin août et fin septembre 2020. Durant ce voyage d'un mois, Robert Abraham a parcouru pas moins de 2500 km pour faire connaître l'ARSLA et son combat contre la maladie de Charcot.

C'est en 2005 que Robert Abraham effectue son premier voyage à vélo afin de mettre en lumière les malades atteints de la SLA, les recherches médicales œuvrant à éradiquer cette maladie et, enfin, pour médiatiser l'ARSLA et son accompagnement des patients. Ce premier voyage a été l'occasion pour le cycliste de traverser l'Italie, partant de la ville de Brindisi (au sud du pays) pour rejoindre Caluire, sa ville de résidence. En 2011, Robert réitère l'expérience avec cette fois-ci un « Tour de France » de plusieurs semaines. L'Échappée belle à vélo entrepris en août 2020 marque donc le troisième voyage de Robert, quinze ans après son premier départ.

Malgré le temps écoulé entre ces deux voyages, les motivations restent les mêmes : faire connaître les missions de l'ARSLA le plus largement possible et obtenir des dons destinés au soutien et à l'amélioration de la qualité de vie des malades et des aidants, faire connaître la maladie et permettre la promotion et l'accélération de la recherche médicale. Pour l'occasion, Robert ouvre une cagnotte HelloAsso pour que chacun puisse soutenir son projet, ce qui s'avèrera très fructueux.

Pour que ce voyage se passe au mieux, rien n'est laissé au hasard durant les six mois de préparation précédents le départ. Entre l'étude de cartes routières pour les itinéraires, la création d'un parcours précis et la recherche d'hébergements pour chacune des étapes, Robert a réuni tout ce qu'il fallait pour parfaire sa traversée. C'est le 27 août 2020, à Caluire, que Robert enfourche son vélo et marque le départ de son voyage. A plusieurs reprises durant ce périple, Robert reste en phase avec les motivations qui l'ont amené à entamer cette traversée et mesure « la chance » qu'il a « de pouvoir utiliser [ses] muscles ». Une motivation supplémentaire, s'il en fallait une, pour poursuivre ce projet.

Alors que cette traversée se fait en solitaire, Robert Abraham sera rarement seul pendant ces quatre semaines. En effet, le cycliste a eu l'occasion de rencontrer une multitude de personnes au cours de son parcours et de ses différentes étapes. Dès le départ, Robert est épaulé par son équipe de l'Amicale Cycliste des 3 Fontaines, dont il est membre, qui l'accompagne jusqu'à sa première étape à Saint-Maurice-sur-Dargoire. Par la suite, il fera la rencontre de locaux qui lui transmettront leur soutien, autant financier que moral, et de bénévoles de l'ARSLA, à l'instar de Jean-Paul Soubaigne (coordinateur ARSLA Occitanie Ouest) ou Benoît Chabbert, lui assurant le soutien et la gratitude de l'association pendant tout ce voyage.

Au-delà de ces rencontres, c'est aussi le souvenir de certains de ses proches qui anime Robert : Marinette, maman de sa belle-fille décédée après s'être battue contre la maladie de Charcot, et son amie Dominique, luttant actuellement contre la maladie, et avec qui il a organisé ce voyage. Cette dernière étant présente lors de l'arrivée du cycliste à Caluire, comme pour boucler dignement ce voyage.



Après un mois de voyage, des dizaines de départements traversés et de magnifiques paysages français immortalisés en photos, Robert Abraham clôt cette traversée le 25 septembre 2020. À son arrivée, un accueil chaleureux lui est consacré par ses amis, sa famille, des compagnons cyclistes et une délégation de l'ARSLA, pour un moment d'une « émotion très intense ».

Au terme de cette Échappée belle à vélo, que Robert Abraham qualifie comme étant « le plus fort grâce à mon engagement pour cette noble cause de la lutte contre la Maladie de Charcot », le bilan est prodigieux : 2378 km parcourus, 26 étapes, 2 étapes repos, 34 337 m de dénivelé et plus de 5 000 € récoltés sur la cagnotte HelloAsso, intégralement reversée à l'ARSLA.

C'est pour toutes ces raisons que l'ARSLA remercie chaleureusement Robert pour ce voyage empreint d'une grande détermination et d'une solidarité à toute épreuve. À travers ce projet, Robert offre à tous non seulement une leçon de persévérance et d'humanité

mais également une mise en lumière primordiale de la maladie de Charcot, de la recherche scientifique qui y est consacré et les personnes qui se battent au quotidien contre cette maladie, patients comme aidants.

Ainsi, l'ARSLA réaffirme son soutien sans faille à Robert Abraham et se tient d'ores et déjà prête à soutenir le cycliste pour son prochain voyage à vélo grâce auquel il pourra, une fois de plus, porter haut les couleurs de l'ARSLA.

EN SAVOIR PLUS...

Si vous souhaitez revivre le parcours de Robert étape par étape, rendez-vous sur son site : www.petitbraquet.com



Un livre pour enfants sur la maladie de Charcot

Une histoire touchante qui témoigne de l'amour d'une fille pour sa mère.



« Dans une immense forêt, très loin d'ici, vit une petite famille papillon. Un matin, maman papillon n'a pas le cœur à jouer avec ses amis de la forêt. Elle est fatiguée et les magnifiques couleurs de ses ailes semblent éteintes. Heureusement qu'elle peut compter sur le soutien inconditionnel de sa famille et des animaux de la forêt ! Une histoire touchante qui montre que l'amour est le plus beau trésor que l'on puisse offrir. »

Tania s'est inspirée de son expérience personnelle pour écrire et illustrer ce livre pour enfants sur la maladie de Charcot (SLA). L'objectif est de sensibiliser le grand public sur cette maladie encore trop méconnue.

Une approche subjective et implicite pour aborder la maladie

Cet album aux illustrations très épurées aborde avec finesse et pudeur la maladie d'un parent. L'auteure a fait le choix d'évoquer la pathologie sans pathos en plongeant le lecteur dans un univers doux et poétique. Le lecteur l'a compris : la maladie de Charcot est suggérée, sans jamais être prononcée.

Un outil pour parler de la SLA aux enfants

Il n'est pas toujours simple de trouver les mots adaptés quand on échange avec nos enfants sur une thématique aussi grave.

Ce livre a pour objectif de favoriser le lien et les échanges intergénérationnels et permet aux adultes d'aborder la maladie de Charcot avec les plus jeunes : Comment réagir à la maladie d'un proche ? Quelles ressources (internes et/ou externes) peut-on mobiliser pour y faire face ? Comment se recentrer sur l'essentiel et profiter des précieux moments avec les êtres chers ?

Le recours à des personnages animaux permet une mise à distance afin d'aborder plus facilement ce sujet difficile avec le jeune lecteur. L'album jeunesse est un outil formidable pour mettre des mots sur la maladie.

Le livre comme outil de médiation

Le livre peut être aussi utilisé comme outil de médiation à l'intention des associations et des professionnels de santé, il est l'occasion d'accompagner le jeune lecteur dans ses interrogations sur la maladie.

Une touche d'optimisme et un témoignage d'amour

Cet album témoigne de l'infinie tendresse d'un enfant pour sa mère atteinte de la SLA. Il invite également le lecteur à croire en la vie, au bonheur et à l'espoir !

EN SAVOIR PLUS...

Pour chaque livre vendu, 3€ seront reversés à l'ARSLA. Le livre est disponible en librairie et sur le site de l'auteure :

<https://www.leplusbeaundespapillons.fr/>

Nous contacter

L'ARSLA est ouverte du lundi au vendredi de 9h30 à 17h30.
Pour prendre rendez-vous, contactez 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 : **07 49 41 82 06**
- par mail : assistantesociale@arsla.org

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

Pour toute demande, contactez-nous :

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

Des prêts gratuits de véhicules aménagés :

Pour tous renseignements, contactez-nous :

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

Relations donateurs :

Pour toute question concernant les dons, contactez l'association :

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

SLALOM

Une application pour trouver des professionnels de santé près de chez soi.

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.

Nous contacter en région

Coordination Alsace

Monique Kleitz
06 08 92 98 40
coordination.arsla.alsace@gmail.com

Contact Cantal

Benoît Chabbert
arsla.cantal@gmail.com

Coordination Finistère

Jean-Paul Malabous
06 42 96 30 74
coordination.arsla.finistere@gmail.com

Coordination Ile-de-France Sud

Magali Gauchet
01 43 38 99 11
coordination.arsla.idfsud@gmail.com

Coordination Isère

Pat Birot
06 62 13 56 15
coordination.arsla.isere@gmail.com

Coordination Loire

Colette Malleys
04 77 21 85 85
coordination.arsla.loire@gmail.com

Coordination Loire Atlantique

Guy Lucas
07 78 25 35 26
coordination.arsla.loireatlan@gmail.com

Coordination Lorraine

Suzanne Bisson
06 98 42 56 92
coordination.arsla.lorraine@gmail.com

Contact Morbihan

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

Coordination Occitanie Ouest

Jean Paul Soubaigne
06 81 83 53 58
coordination.arsla.occitanieo@gmail.com

Coordination PACA Ouest

Philippe Benjamin
06 09 95 79 35
coordination.arsla.pacaouest@gmail.com

Coordination Rhône

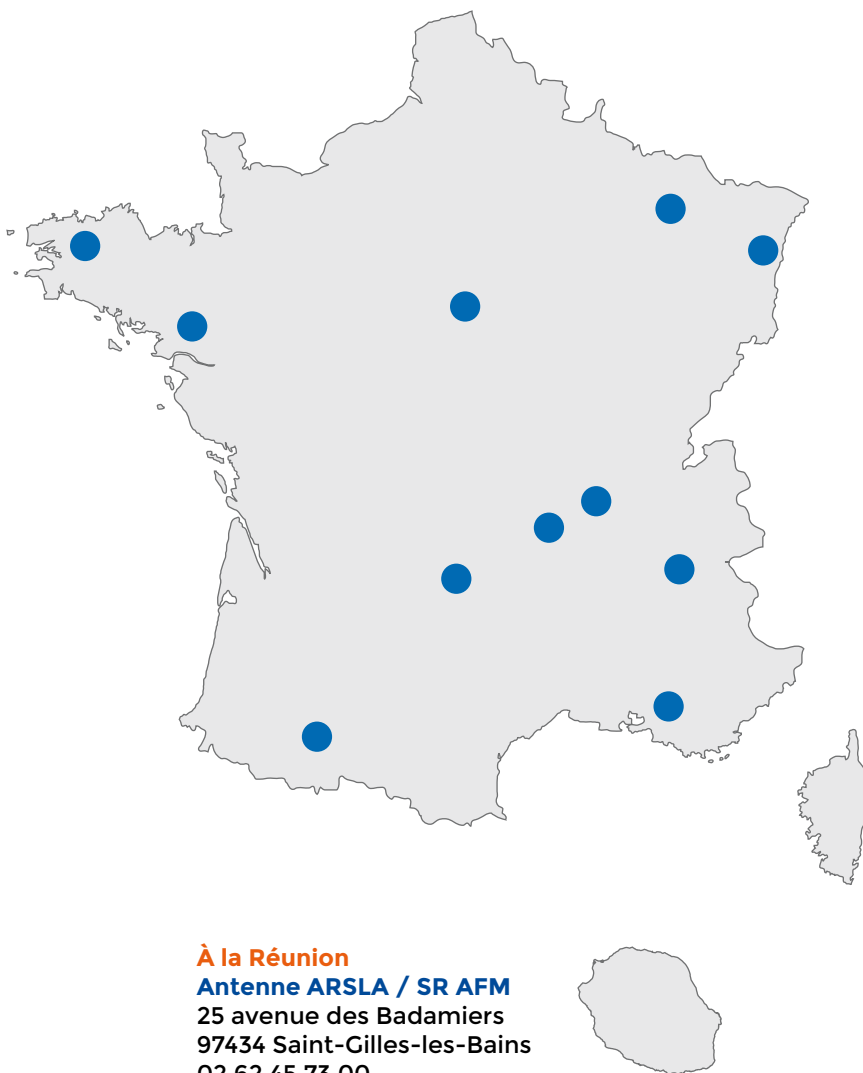
Simone Lagoutte
06 83 13 05 91
coordination.arsla.rhone@gmail.com

Contact Sarthe

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

Contact Tarn

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



À la Réunion

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

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 2019 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.



UNE APPLICATION POUR MIEUX ORIENTER LES MALADES SLA

Vous cherchez un kinésithérapeute, un orthophoniste ?
Téléchargez gratuitement l'application
SLALOM et laissez-vous guider...



Avec le soutien financier de la Fondation Bouygues Télécom, du
Ministère des Solidarités et de la Santé, et de la CPAM.

