

ASSEMBLEE GENERALE -11 OCTOBRE 2008 **Fondation Rothschild, Paris**

Conformément aux articles 8 et 19 des statuts, l'Assemblée Générale Ordinaire et l'Assemblée Générale Extraordinaire de l'ARS ont été convoquées le 11 septembre 2008 pour se réunir le samedi 11 octobre 2008, à 14h30, à l'auditorium de la Fondation Rothschild, au 25 rue Manin à PARIS 19^{ème}.

Ouvrant la séance, M. Emmanuel Hirsch, président de l'Association, met à la disposition de l'Assemblée les statuts de l'ARS, les bilan et compte de résultat 2007, le rapport financier, rapports du Commissaire aux comptes pour l'exercice concerné et le budget prévisionnel pour 2008.

Par ailleurs, il rappelle l'ordre du jour :

ORDRE DU JOUR ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE

- Rapport moral et projets 2008/2009
- Rapport financier 2007, budget prévisionnel 2008, rapports du Commissaire aux comptes
- Votes des rapports, approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007, quitus aux administrateurs, affectation du résultat de l'exercice 2007, vote du budget prévisionnel 2008

ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE

Vote du projet de modifications des statuts

REPRISE DE L'ORDRE DU JOUR DE L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE

- Vote du projet de règlement intérieur
- Vote sur le projet d'adhésion au Comité de la Charte
- Elections au Conseil d'Administration
- Nouvelles Scientifiques
- Questions diverses

La feuille de présence est arrêtée, indiquant que le nombre de membres présents et représentés s'élève à 817 sur les 6437 convoqués.

Le nombre total de voix est ainsi de 817.

M. Hirsch, Président, déclare que l'assemblée générale ordinaire est régulièrement constituée et peut valablement délibérer.

Constat de carence : conformément à l'article 19 des statuts, le quorum fixé au quart des membres (soit 1609) n'étant pas atteint, l'assemblée générale extraordinaire ne sera pas en mesure de voter les modifications de statuts.

Une nouvelle assemblée générale sera donc convoquée au moins quinze jours après la présente assemblée. Cette nouvelle assemblée pourra alors valablement délibérer sur les modifications des statuts sans condition de quorum.

Monsieur Jean-Michel Thierry, représentant le cabinet Fidus, Expert-comptable, assiste à la réunion. Est également présent, Maître Benjamin Pitcho, avocat à Paris, garantissant la bonne marche et la légalité des opérations.



RAPPORT MORAL 2007-2008

Emmanuel Hirsch, Président

En introduction, Emmanuel Hirsch précise qu'il ne reprendra pas dans le détail tous les éléments de son rapport moral présent dans les documents envoyés à tous les adhérents, pour la première année sous une forme aussi complète.

A eux seuls, ces documents présentant les réalisations de l'Association, les différents rapports financiers, les propositions de modifications des statuts et de règlement intérieur, ils témoignent de notre profond souci de démocratie de l'Association.

Il poursuit : « Depuis un an, j'ai découvert que l'ARS est une association extraordinaire par son histoire très originale dans le contexte associatif et par celles et ceux qui la composent à qui je voudrais rendre hommage : personnes atteintes par la SLA et leurs proches mais aussi la communauté médico-scientifique.

Je crois que nous sommes à nouveau aujourd'hui en situation de mobiliser nos talents, toutes nos compétences, à travers le réseau des Centres SLA, celui des Antennes de l'ARS, réseaux qui sont la résultante de bien des années de combat.

Nous voulons souligner que, malgré les oppositions, les difficultés, les clivages passés, chacun a retrouvé dans l'Association ce qui est notre véritable urgence : notre engagement au service des personnes malades et de leurs proches.

Site Internet

En novembre dernier, à la dernière assemblée générale, nous vous présentions notre projet de site Internet. Il est maintenant une réalité tangible, une manière d'exprimer nos valeurs, nos engagements, nos réalisations, et nos projets voire nos exigences. Il est attractif et de plus en plus de personnes - et pas uniquement au sein de l'Association - s'y réfèrent.

Publications

Il y a « Accolade » notre nouvelle « *newsletter* », qui vous informe à la fois via des dépêches envoyées par Internet et une publication imprimée adressée à tous les adhérents.

Le premier numéro d'Accolade est sorti, le deuxième va sortir au mois de novembre.

Réactivité dans l'information et l'aide à la recherche

Vous avez pu constater à quel point il était important de maintenir l'osmose entre militants associatifs de terrain et le milieu médico-scientifique. Ainsi, nous avons pu être immédiatement réactifs lorsqu'il y a eu, cette année, quelques nouvelles scientifiques intéressantes et des propositions de recherche. Vous avez pu voir que, très rapidement, l'Association s'est engagée financièrement en soutenant un certain nombre de protocoles.

Vous verrez tout à l'heure quand nous présenterons les projets retenus par le conseil scientifique que nous avons été, je crois, assez justes dans les choix et aussi dans le sens de votre attente : concilier l'aide au quotidien des personnes malades et soutenir la recherche.

A cet égard, je voudrais rendre un hommage tout particulier à l'action de Philippe Chatelard qui, en tant que personne touchée par la SLA, est membre de notre Conseil Scientifique.

Il y anime avec beaucoup de talent une cellule de recherche de fonds qui nous permettra de développer un fonds spécial de soutien à la recherche.

Soutien à une prise en charge spécifique, aux Centres SLA et aux réseaux

Faire le maximum pour préserver les acquis, notamment les structures spécialisées que l'on nous envie : tout le dispositif des Centres et des Réseaux SLA.

Par exemple, nous nous sommes engagés dans le cadre de l'évaluation des Centres SLA actuellement en cours. Ce n'est pas anodin car, dans le contexte actuel de crise économique qui aura certainement des incidences, il est évident qu'il ne faudrait pas que la cause de la SLA soit abrasée par d'autres choix.

Vous savez aussi que, parmi nos premières initiatives, nous sommes allés rencontrer Joël Ménard, rapporteur du plan Alzheimer, pour lui expliquer qu'il était important de ne pas oublier les maladies apparentées comme la SLA.

Mobilisations

Ainsi, nous n'avons pas la capacité de mobilisation d'associations comptant de très nombreux membres prêts à descendre dans la rue mais nous sommes déterminés à faire notre travail de lobbying. Et le meilleur lobby c'est vous, ce sont nos réalisations, ce sont nos Antennes à qui je rends hommage. Un exemple parmi d'autres, d'évènement symboliquement fort de cette année, a été le match au profit de l'ARS, organisé à Epinal en avril dernier, en l'honneur d'un patient touché par la SLA ancien footballeur, avec les membres de l'équipe de France de football, du Football Club Nancy Lorraine et en présence de la Ministre de la Santé.

Ainsi, nous voyons, au long de l'année, toutes sortes d'initiatives de proximité qui font vivre les valeurs de l'Association et qui montrent au grand public ce qu'est la réalité de la SLA.

Maison de l'ARS

Nous allons, cette année, essayer de la rendre plus accueillante grâce à un architecte qui va intervenir bénévolement.

Matériels

Une autre des priorités que nous avons commencé à mettre en œuvre, dans une phase de renouvellement de notre matériel, est de nous intéresser aux nouvelles technologies, en particulier au niveau des synthèses vocales et des contrôles d'environnement : tout ce qui permet aux personnes de préserver leur autonomie le plus longtemps possible.

Dans cette optique, nous participons, avec la Coordination Nationale des Centres SLA, en partenariat avec l'AFM et la CNSA, Caisse Nationale de la Solidarité et de l'Autonomie, à l'organisation, les 6 et 7 novembre prochains, au Génocentre d'Evry, d'un **Audit des fabricants de matériels de communication adaptés aux personnes touchées par la SLA.**

Ainsi, tous les ergothérapeutes et orthophonistes des Centres SLA seront là pour travailler avec les fabricants, les importateurs, pour sélectionner les matériels le plus appropriés et aux meilleures conditions financières.

Notre exigence aujourd'hui est d'avoir accès à un matériel de qualité, de disposer des fonds nécessaires pour les acquérir et que ces matériels puissent bénéficier à l'ensemble de la communauté que nous formons. Le matériel, ce n'est pas du tout anecdotique, ni symbolique, c'est au contraire ce qui permet au quotidien de lutter dignement contre la maladie et de la vivre avec la qualité d'exigence nécessaire.

MDPH

Nous poursuivrons également notre travail de sensibilisation des Maisons Départementale des Personnes Handicapées, nous nous sommes engagés dans ce domaine.

Permanence téléphonique et Conseil juridique

Nous avons maintenant une ligne téléphonique facile d'accès via un numéro vert gratuit.

Nous avons également un Conseil juridique, en la personne de Benjamin Pitcho, avocat, qui est à la disposition de l'ensemble des membres de l'Association et qui peut intervenir en cas de difficultés.

Ainsi, nous avons réalisé un certain nombre de nos premiers objectifs mais nous savons aussi que tout reste à faire. C'est dire à quel point l'investissement de chacun est à la fois précieux et indispensable.

Vous pouvez retrouver l'intégralité du rapport moral de M. Emmanuel Hirsch tel qu'il a été soumis au vote des adhérents sur notre site Internet.

RAPPORT FINANCIER 2007 BUDGET PREVISIONNEL 2008

Marie-France Cazalère-Fouquin, Trésorière

Vous pouvez retrouver l'intégralité du rapport financier de Mme Marie-France Cazalère tel qu'il a été soumis au vote des adhérents sur notre site Internet.

Considérant que les documents envoyés aux adhérents (rapport financier, bilan et compte de résultat 2007, budget prévisionnel 2008 ...) étaient peut-être un peu techniques, Mme Cazalère a souhaité, lors de l'Assemblée générale, présenter des graphiques permettant de mieux visualiser la situation financière de l'Association.

A - Bilan 2007

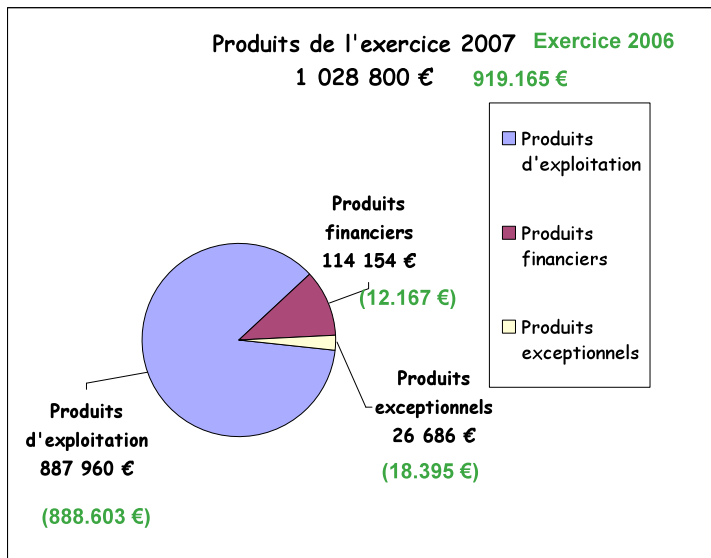
Concernant le bilan, nous pouvons considérer que la situation de l'ARS est satisfaisante. Les réserves de l'ordre de 1.456.623 € uros sont importantes, il est néanmoins de bonne gestion de disposer d'une réserve de 2 à 3 années de fonctionnement afin de permettre, d'une part, de parer à un éventuel retournement de situation et, d'autre part, de pouvoir répondre rapidement, le cas échéant, à un programme de recherche novateur et/ou d'envergure.

C'est ainsi, par exemple, que, suite à l'article publié en février dernier par l'équipe de Francesco Fornai à Pise en Italie, sur le Lithium en association avec le Riluzole comparé au Riluzole seul, le conseil d'administration de l'ARS a décidé, afin de pouvoir confirmer ou infirmer les conclusions de l'équipe italienne, le lancement immédiat d'un essai avec le Lithium sur un nombre plus important de patients SLA.

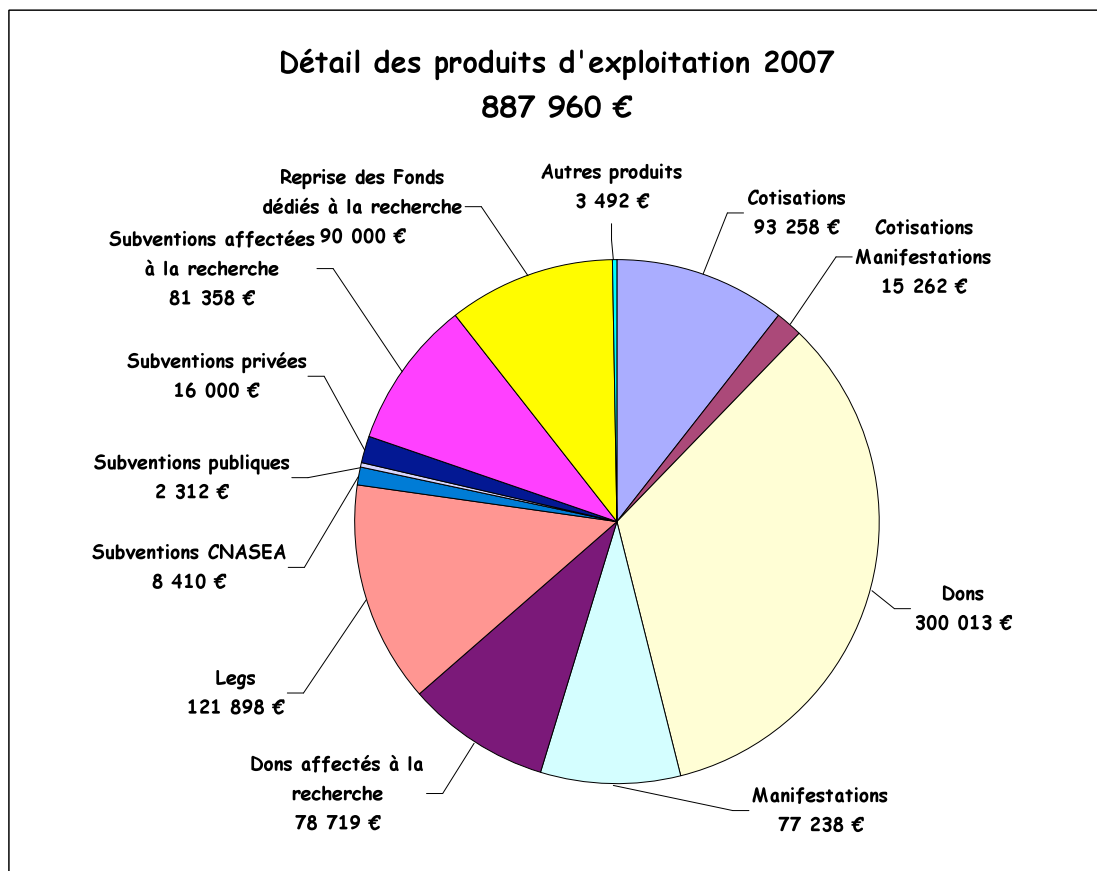
B - Compte de résultat 2007

Pour rester simples, en trois chiffres, nous avons un total de produits de 1.028.800 €uros et des charges qui s'élèvent à 900.185 €uros, et donc un résultat positif de 128.615 €uros. Ce résultat provient essentiellement des plus-values de nos placements financiers. Sans ces plus-values, notre résultat se serait réduit à 11.431 €uros.

1 - Produits de l'exercice 2007

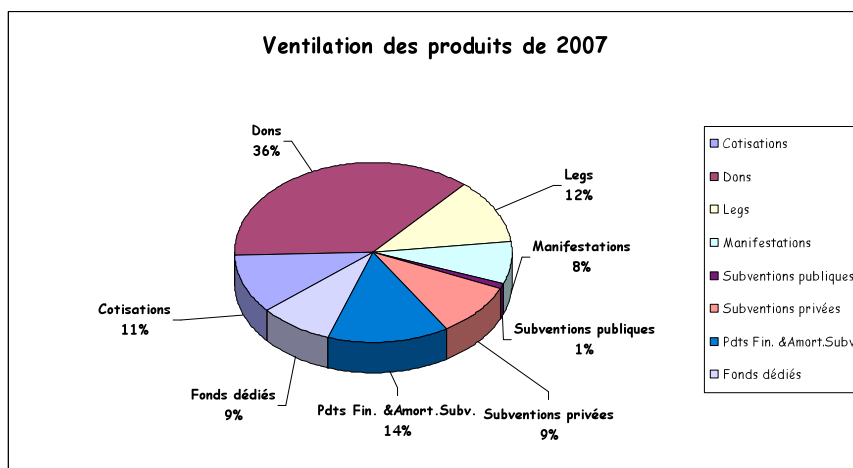


Si nous regardons de près les produits d'exploitation, c'est-à-dire la palette de toutes nos ressources, les recettes 2007 s'inscrivent plutôt sous le régime de la reconduction par rapport à 2006. Une grande partie des recettes provient des dons qui sont en léger tassement par rapport à 2006 mais, parallèlement, nous avons une augmentation des dons affectés à la recherche.



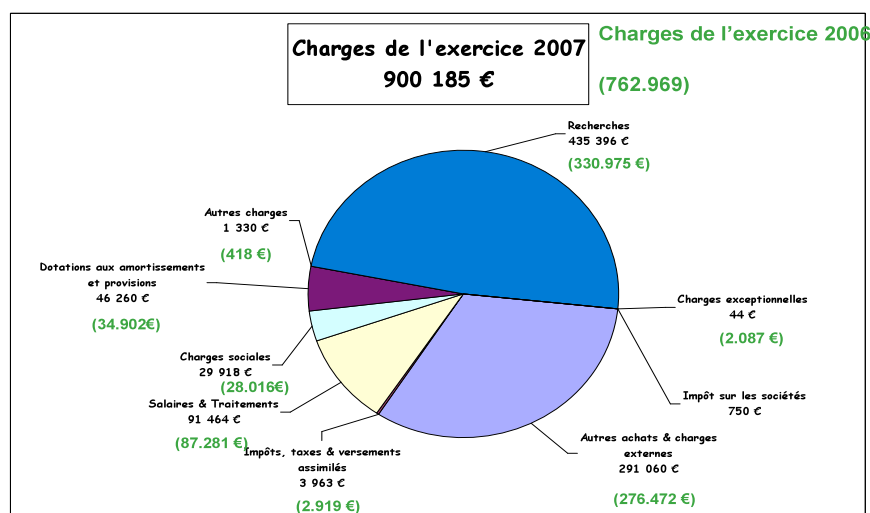
Par ailleurs, les subventions privées ont diminué en 2007 puisque nous passons de 68.523 à 16.000 Euros. Mais il faut savoir que, par nature, les subventions sont variables d'une année à l'autre et, pour 2008, vous verrez qu'il y aura un large rattrapage grâce à l'effort entrepris par l'équipe actuelle sur ces subventions privées.

Ventilation des produits 2007



Le tableau de ventilation des produits montre que près des deux tiers de nos ressources en 2007 sont constitués par des cotisations, des dons, et des reprises de fonds dédiés, le dernier tiers se répartissant de manière presque équivalente entre legs, subventions et produits financiers.

2 - Charges de l'exercice 2007



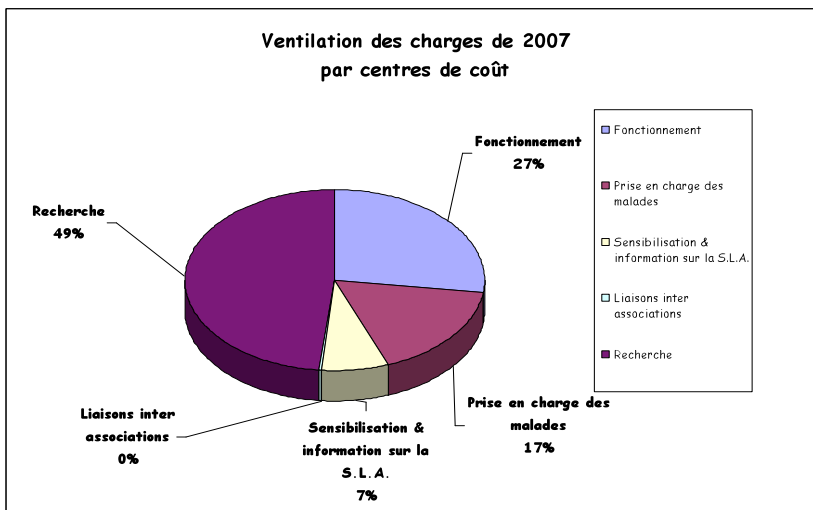
Elles sont en progression par rapport à l'exercice 2006.

On peut souligner l'augmentation de nos dépenses relatives à la recherche.

L'augmentation du poste charges externes (c'est à dire les charges générales) provient essentiellement de 20.000 €uros d'honoraires juridiques exceptionnels.

Enfin, outre les augmentations normales, la progression du poste salaires provient du fait que le responsable de la gestion des matériels, embauché en cours d'année 2006, était en année pleine en 2007.

Ventilation des charges 2007



Le tableau de ventilation des charges 2007 montre que près de la moitié de notre budget a été consacré à la recherche, près d'un quart étant consacré à l'aide aux malades, à la sensibilisation et à l'information à la SLA et aux actions de l'ARS.

Un peu plus d'un quart du budget est lui consacré aux frais de fonctionnement à la fois du siège et des équipes bénévoles au sein des Antennes.

3 - Rapports du Commissaire aux comptes

a - Rapport général du Commissaire aux comptes relatif à l'exercice 2007

Lecture est faite du rapport général du Commissaire aux comptes tel qu'il a été envoyé aux adhérents avec la convocation à l'Assemblée.

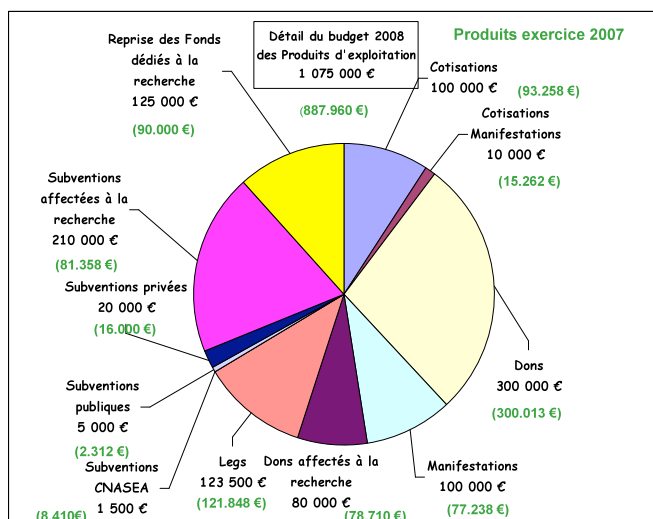
b - Rapport spécial du Commissaire aux comptes pour l'exercice 2007

Lecture est faite du rapport spécial du Commissaire aux comptes tel qu'il a été envoyé aux adhérents avec la convocation à l'Assemblée.

Ce rapport concerne les conventions dites « réglementées » qui sont soumises à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle.

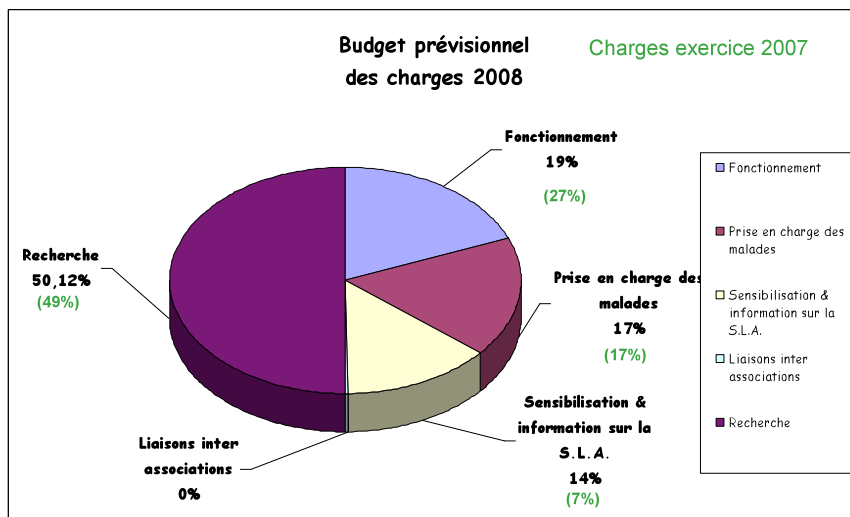
C - Budget prévisionnel 2008

a - Détail des produits d'exploitations du budget prévisionnel 2008



Au niveau des produits, nous avons généralement bâti ce budget sous le régime de la stabilité par rapport à 2007 sauf pour le poste des subventions affectées à la recherche pour lequel une nette augmentation a été prévue en 2008 par rapport à 2007, notamment liée à l'activité de la cellule de recherche de subventions pour la recherche scientifique.

b - Charges prévisionnelles 2008



Un peu plus de la moitié des dépenses sont affectées à la recherche, nous avons augmenté la part des dépenses liées à la sensibilisation et à l'information sur la SLA, la prise en charge malades reste à peu près au même niveau qu'en 2007 et les frais de fonctionnement apparaissent plus faibles en proportion puisque nous avons augmenté le budget global.

VOTES

(817 votants en tenant compte des personnes présentes, représentées par procuration et des votes par correspondance).

PREMIERE RESOLUTION

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport moral du Président, est appelée à approuver ledit rapport et lui donner quitus de sa gestion.

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 788, contre : 12, abstentions : 17

La résolution est adoptée.

DEUXIEME RESOLUTION

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport financier de la Trésorière relatif à l'exercice du 1er janvier au 31 décembre 2007, du bilan, du compte de résultat arrêté à la date du 31 décembre 2007 et du rapport général du Commissaire aux comptes,

approuve le bilan et le compte de résultat de l'exercice 2007 et lui donne quitus de sa gestion.

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 792, contre : 10, abstentions : 15

La résolution est adoptée.

TROISIÈME RÉSOLUTION

L'Assemblée générale, après avoir pris connaissance du rapport spécial du Commissaire aux comptes, approuve et ratifie les opérations décrites dans son rapport.

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 794, contre : 8, abstentions : 15

La résolution est adoptée.

QUATRIÈME RÉSOLUTION

L'Assemblée générale décide d'affecter le résultat bénéficiaire de 128.615,03 € (dont 121.898,15 € de legs reçus) tel que ressortant au compte de résultat synthétisant l'ensemble des opérations survenues tous secteurs et tous budgets confondus, de la manière suivante :

| | |
|--|-------------------|
| Résultat de l'exercice 2007 : | 128.615,03 |
| Report à nouveau créditeur | 9.934,74 |
| Réserve de fonctionnement | 30.000,00 |
| Montant disponible | 168.549,77 |
| Montant à affecter aux postes : | |
| Legs non affectés | 121.898,15 |
| Fonds associatifs disponibles | 16.651,62 |
| Réserve de fonctionnement | 30.000,00 |
| | 168.549,77 |

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 761, contre : 2, abstentions : 54

La résolution est adoptée.

CINQUIÈME RÉSOLUTION

L'Assemblée générale décide, pour l'année 2008, de doter un fonds complémentaire dédié à la recherche de 125.000 € uros prélevés sur les legs à caractère de réserve non affectés et approuve le budget prévisionnel 2008.

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 805, contre : 1, abstentions : 11

La résolution est adoptée

ELECTIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

SIXIÈME RÉSOLUTION

L'Assemblée Générale propose d'ouvrir le Conseil d'Administration à un membre supplémentaire, pour une durée de 3 ans. Le Conseil passe ainsi de 14 à 15 membres.

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 782, contre : 6, abstentions : 29

La résolution est adoptée

SEPTIEME RÉSOLUTION

Il est procédé au remplacement de trois membres du conseil d'administration arrivés au terme de leur mandat, d'un membre démissionnaire et à l'ajout d'un membre supplémentaire.

Les candidats sont, par ordre alphabétique :

- Mme Dominique LARDILLIER-NOEL
- M. André LASSAGNE
- M. Jean-Louis LORRAIN
- Mme Annick MARTY
- M. Yvon SINO

La résolution est mise au vote,

| | Nombre de voix obtenues |
|-------------------------------------|-------------------------|
| LARDILLIER-NOEL Dominique | 631 |
| LASSAGNE André | 545 |
| LORRAIN Jean-Louis | 568 |
| MARTY Annick | 635 |
| SINO Yvon | 610 |
| Total des suffrages exprimés | 817 |

Sont donc élus au poste d'administrateur pour une durée de trois ans :

- Mme Annick MARTY (635)
- Mme Dominique LARDILLIER-NOEL (631)
- M. Yvon SINO (610)
- M. Jean-Louis LORRAIN (568)
- M. André LASSAGNE (545)

Le nouveau C.A. élira en son sein le nouveau bureau, lors de sa prochaine réunion.

CANDIDATURE DE L'ARS A L'AGREMENT PAR LE COMITE DE LA CHARTE

Marie-France Cazalère, Trésorière

Mme Cazalère rappelle brièvement l'intérêt de l'agrément par le Comité de la Charte.

Etre agréé par le Comité c'est avoir et accepter un regard extérieur sur l'Association au travers d'un audit, sur 6 mois, par 2 auditeurs nommés par le Comité.

Ces auditeurs regardent tous les aspects de l'Association et jugent de sa bonne gouvernance :

- les statuts sont-ils conformes aux principes démocratiques ?
- sont-ils bien respectés ?
- les comptes sont-ils bien gérés ?
- comment sont établies les procédures ?
- rapports entre la partie scientifique et le conseil d'administration ?

Ainsi, l'agrément du Comité de la Charte est une garantie que l'Association fonctionne bien, à la fois sur le plan de la démocratie et de l'utilisation des fonds qui lui sont confiés.

Comme cet agrément ne peut être demandé qu'après un exercice au moins de l'Association ait été certifié par un Commissaire aux comptes, nous allons maintenant pouvoir déposer notre candidature puisque les comptes 2007 de l'ARS sont aujourd'hui certifiés par notre Commissaire aux comptes.

M. Hirsch précise en outre qu'en intégrant le Comité de la Charte, il s'agit bien, entre autres, qu'aucun doute n'existe en termes de conflits d'intérêt entre le Conseil d'administration et la partie scientifique, il n'en est cependant pas moins important de maintenir au sein de notre Conseil d'administration la représentativité des médecins et, plus globalement, des soignants, dont il ne faudrait pas se séparer de la compétence pour des raisons dogmatiques. Il en va en effet de la crédibilité de l'Association sur le plan médico-scientifique et de son efficacité dans ce domaine auprès des personnes touchées par la SLA et leurs proches, de poursuivre son travail en lien étroit avec les soignants.

Nous ne sommes pas nombreux dans le domaine de la SLA, nous avons la chance de travailler avec les meilleurs spécialistes et nous formons une même équipe dont il est important de ne pas disperser les forces et, a fortiori, de se priver de la compétence.

Mme Cazalère précise enfin que l'adhésion au Comité de la Charte, si elle est confirmée, devrait être de l'ordre de 2.500 € uros en proportion de notre budget, ce qui paraît raisonnable.

HUITIEME RESOLUTION

L'Assemblée générale approuve la candidature de l'ARS à l'agrément par le Comité de la Charte

La résolution est mise au vote,

Le décompte ressort ainsi : pour : 802, contre : 1, abstentions : 14

Cette résolution est adoptée

ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE

PROPOSITIONS DE MODIFICATIONS DES STATUTS

PROPOSITION DE REGLEMENT INTERIEUR

Gérard Bénéteau, Vice-Président

Nous devons entrer en Assemblée générale extraordinaire pour voter les nouveaux statuts.

Constat de carence : considérant qu'il y a, à la date du 11 octobre, 6437 adhérents, il fallait donc que, conformément à l'article 19 de nos statuts actuels, nous atteignions un quorum du quart de nos membres, soit 1609 adhérents présents, représentés ou votant par correspondance.

Or, constatant que nous avons 440 votants par correspondance et 377 personnes présentes ou représentées à l'Assemblée générale, soit ensemble 817 personnes, nous sommes très loin du quorum. Nous ne pourrions donc pas voter les nouveaux statuts aujourd'hui.

Nous remercions néanmoins toutes les personnes qui ont participé au vote par correspondance, cela montre, d'une part, leur intérêt pour la vie de l'Association et, d'autre part, il faut savoir que, sur les 440 votants, plus de 400 se sont prononcés en faveur des modifications que nous avons proposées, ce qui est une bonne indication d'une marque de confiance et d'adhésion à un mouvement général.

Il n'en demeure pas moins que, pour achever le processus de modification des statuts, nous sommes dans l'obligation de convoquer une nouvelle Assemblée générale qui, elle, ne nécessitera pas de quorum.

Par ailleurs, le règlement intérieur étant lui-même pour partie dépendant des statuts, il nous paraît préférable - même si le vote du règlement intérieur ne requiert pas de quorum particulier - de ne pas le voter aujourd'hui et de reporter également le vote à une prochaine Assemblée générale que nous vous proposons de fixer au **samedi 24 janvier 2009**.

Enfin, si nous pouvons regretter que le quorum ne soit pas atteint, une réflexion a néanmoins été menée, ce n'est donc pas du temps perdu, et nous pouvons la poursuivre ensemble sur les quelques questions qui peuvent faire encore débat.

. Les candidats au Conseil d'administration doivent-ils être ou non membres de l'Association depuis un temps minimal ?

Nous proposons de ne pas fixer un temps minimal car, en cette période de crise des vocations au sein des associations (cf article du Monde du 30 juin dernier « *Association cherche cadres désespérément* »), nous savons qu'il n'est pas facile de trouver des candidats souhaitant s'engager dans un conseil d'administration et si des personnes de qualité se signalent tardivement, il serait dommage que les statuts nous empêchent de les accueillir.

. Faut-il délimiter ou non un quota de membres soignants au Conseil d'administration ?

Depuis ses débuts, l'Association s'est voulue rassemblant des personnes malades, des proches et des soignants, c'est la spécificité de l'ARS. Là encore, il serait dommage de se contraindre par des chiffres dans les statuts en sachant que nous n'avons jamais dépassé le tiers de soignants parmi les membres du Conseil d'administration.

Pour vous donner un exemple, nous avons le cas d'une adhérente de Haute-Garonne qui a perdu son père de la SLA et qui est prête à s'engager mais il se trouve qu'elle est médecin pédiatre ... est-ce une raison suffisante pour l'écarter du Conseil d'administration, n'y a-t-elle pas sa place ?

C'est une des raisons pour lesquelles nous ne souhaitons pas fixer de quota et pensons qu'il est souhaitable en revanche de s'ouvrir également à d'autres soignants que des médecins qui sont également concernés par la SLA.

. *Nombre de procurations ?*

Ce que nous proposons pour les nouveaux statuts que vous serez appelés à voter à la prochaine Assemblée générale, c'est de limiter le nombre de procurations à 20.

Ce qu'il faut savoir, c'est que les statuts types du Ministère de l'Intérieur pour les Associations reconnues d'utilité publique, recommandent d'en limiter le nombre à 10.

Cela nous paraît trop peu car nous sommes une Association nationale appelée à accueillir des personnes avec des difficultés de déplacement, c'est pourquoi nous avons préféré en rester au nombre de 20.

. *Quorum pour l'Assemblée générale modifiant les statuts ?*

Actuellement, le quorum pour modifier les statuts est fixé au quart. Or, tout au long de l'histoire de l'Association, nous n'y sommes jamais parvenus, même lorsque la mobilisation était maximale comme l'an dernier. C'est pourquoi, au lieu de 25 %, nous avons proposé de fixer le quorum à 10 %.

Là encore, le Ministère de l'intérieur et/ou le Comité de la Charte nous imposeront peut-être d'en rester au quart et nous allons les consulter.

QUESTIONS PROPRES AU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Dans les statuts

. *Durée et renouvellement des mandats des membres du Conseil scientifique ?*

Pour la durée et le renouvellement des mandats des membres du Conseil scientifique, sachant que la communauté des scientifiques s'intéressant à la SLA n'est pas pléthorique, nous souhaitons là encore, ne pas trop nous contraindre, porter la durée d'un mandat à 3 ans et, pour l'instant, ne pas mettre de limite au renouvellement des mandats.

Dans le règlement intérieur

. *Relations entre Conseil d'Administration et Conseil scientifique*

Nous allons mettre à profit le temps que nous laisse l'absence de quorum et donc le report de l'Assemblée générale, le vote et l'entrée en vigueur des nouveaux statuts et du règlement intérieur après navette au Ministère de l'Intérieur, pour proposer qu'il n'y ait plus de membres communs à la fois au Conseil d'administration et au Conseil scientifique à la nuance près que le Président du Conseil scientifique ou son représentant soit membre de droit du Conseil d'administration avec voix consultative et, de même, que le Président du Conseil d'administration ou son représentant soit membre de droit du Conseil scientifique également avec voix consultative.

Ainsi, nous n'aurons pas - ce qui aurait été un très mauvais signe envoyé à la communauté scientifique - à nous séparer brutalement de membres du Conseil d'administration ou du Conseil scientifique, ils auront le temps de faire leur choix entre l'une ou l'autre des deux instances et nous aurons le temps, le cas échéant, de trouver un certain nombre de soignants pour prendre leur suite au sein du Conseil d'administration.

Précisons enfin que c'est le Conseil scientifique qui élit son bureau et donc son Président.

Nous pensons ainsi être au plus près des différentes sensibilités qui se sont exprimées sur ces questions et c'est cela que nous proposerons lors de la prochaine Assemblée générale.

Règlement intérieur

Concernant le règlement intérieur, nous n'avons eu aucune réaction à propos de l'article 8, à propos des bénévoles, et de l'article 9, à propos des Antennes.

Or, s'agissant d'articles importants dans le fonctionnement de notre Association et en vue, notamment, de la réunion générale des bénévoles de l'Association qui se tiendra à la suite de l'Assemblée générale le 24 janvier, au cours de laquelle aura lieu l'élection des Délégués des Antennes, nous avons souhaité néanmoins recueillir vos réactions.

Suivent une série de remarques et questions, d'où il ressort plusieurs éléments à corriger ou préciser :

- . une Antenne ne se conçoit pas sans réflexion ni échanges réciproques aussi bien en son sein qu'avec le reste de l'Association (pas seulement avec le siège mais aussi avec les autres Antennes), c'est pourquoi nous avons proposé que nous ne parlerions véritablement d'Antenne qu'à partir du moment où une équipe d'au moins trois personnes était constituée, que ces trois personnes travaillaient effectivement ensemble,
- . dans le cas d'une personne isolée, nous parlerons plutôt de contact,
- . s'engager comme bénévole à l'ARS suppose de participer régulièrement aux divers échanges et réunions qui lui sont proposés mais, bien sûr, si la personne bénévole, elle-même touchée par la SLA, par exemple, ne peut se déplacer, ce sera aux autres de venir à elle,
- . le bénévolat n'est pas seulement la présence auprès des personnes malades mais il peut prendre de nombreuses formes bien différentes, ouvert à un large panel de personnes et n'est pas réservé aux seuls retraités ...

Les éléments de réflexion et d'échanges qui ont eu lieu à propos des propositions de modifications des statuts et du règlement intérieur lors de l'Assemblée générale du 11 octobre sont repris dans l'interview de Gérard Bénéteau, Vice Président de l'ARS, publiée dans le dernier numéro de notre revue Accolade

DOTATIONS DE RECHERCHES A.R.S. 2008

Pr Jean Pouget

A - 7 PROJETS RETENUS

Vous trouverez l'extrait de l'intervention du Pr Pouget concernant les dotations de recherche ARS 2008 dans le dernier numéro de notre revue Accolade.

Ci-dessous, les autres projets présentés en 2008 et le retour sur les projets financés antérieurement.

B - 5 PROJETS NON RETENUS

5 autres projets n'ont pas été retenus du fait de leur classement mais aucun n'était pour autant dénué de qualité, c'est pourquoi je voudrais tout de même les citer :

Etude de la neurotoxicité microgliale dans la SLA

Demandeur : Severine BOILLEE (INSERM UMR S-711 Paris)

Somme demandée : 50 000 €uros

Dans le système nerveux, vous savez qu'il y a non seulement les cellules nerveuses mais aussi les cellules qu'on appelle *gliales* qui fonctionnent de manière indissociable des cellules nerveuses. Ces cellules forment ensemble une sorte de couple cellulaire.

Et beaucoup de travaux de recherche se demandent si, dans la SLA, ce n'est pas de l'interaction entre cellules nerveuses et cellules gliales que provient le dysfonctionnement pathologique.

Expression de deux transporteurs d'efflux, P-gp (ABCB1) et BCRP (ABCG1), au niveau cérébral chez l'homme, dans la SLA .

Demandeur : Christine FERNANDEZ (EA 2706 Faculté de Pharmacie - Chatenay Malabry)

Somme demandée : 15 000 €uros

Activité-dépendance des processus neurodégénératifs dans un modèle de SLA : étude théorique et expérimentale.

Demandeur : Gwendal LEMASSON , INSERM 862 Bordeaux

Somme demandée : 34 200 euros

Ce projet va être soutenu par ailleurs, pour une part par l'ARS, grâce au produit d'une manifestation cycliste qui a lieu chaque année à Pau, la « Béarn Cycl Espoir ». Ses organisateurs ont en effet décidé de soutenir ce projet initié par ce chercheur du Centre SLA de Bordeaux.

Il va être soutenu d'autre part par l'ARIF, Association du Réseau SLA Ile de France.

Mécanismes moléculaires impliqués dans la protection des neurones moteurs induite par l'exercice physique chez un modèle murin de SLA

Demandeur : Alain PRIVAT, INSERM U 583, Montpellier

Somme demandée : 35 000 €uros

mécanismes moléculaires impliqués dans la protection des neurones moteurs induite par l'exercice physique de faible intensité, d'aboutir à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à prévenir la mort

Le Pr Privat de l'Inserm de Montpellier a beaucoup travaillé sur les maladies de la moelle épinière et le projet qu'il propose sera certainement soutenu par ailleurs mais il ne nous a pas semblé prioritaire par rapport aux autres projets présentés.

Troubles cognitifs et émotionnels dans la sclérose latérale amyotrophique : étude neuropsychologique, en imagerie et de neuropathologie

Demandeur : Fausto VIADER, INSERM - EPHE Université de Caen Basse Normandie U 923

Somme demandée : 51 844 Euros

Enfin un travail de recherche plus clinique du Pr Viader de Caen qui s'intéresse, à propos de patients SLA, à essayer de mieux comprendre les troubles cognitifs et les troubles émotionnels dans cette maladie en utilisant à la fois des méthodes cliniques neuropsychologiques mais également des tests d'imagerie voire des tests de neuropathologie

C - APPELS D'OFFRES ARS 2006/2007 : RAPPORTS INTERMEDIAIRES

Nous avons également reçu des rapports d'activité de projets qui ont été soutenus antérieurement par l'ARS.

Il est en effet très important que les scientifiques qui ont été aidés nous fassent part des résultats qu'ils ont obtenus et que ces résultats soient publiés dans des revues scientifiques qui attestent de leur qualité. Et il est important que l'ARS y soit également mentionnée et remerciée comme ayant aidé par des subventions à mener à bien ces projets de recherche.

1 - Analyse du contenu axonal par protéomique chez les souris G93A

Stéphanie MILLECAMPS (Laboratoire de Génétique Moléculaire de la Neurotransmission et des Processus Neurodégénératifs - Paris)

Analyse quantitative de la totalité des protéines axonales au cours de la maladie chez les souris G93A

- prélèvement des nerfs sciatiques de souris de différents âges
- à 120 jours, les G93A diffèrent des groupes contrôles.
 - Protéines augmentées à 120 Jours chez les G93A :
 - Deux isoformes de l'alpha-1-anti-trypsinase, inhibiteur de sérine protéase retrouvée dans les accumulations de neurofilaments sur des coupes de moelle épinière de patients SLA
 - Protéines diminuées à 120 Jours chez les G93A
 - peptides des neurofilaments (perte de MN)
 - ubiquitine carboxyl-terminal hydrolase isoenzyme L1 (UCH-L1) : la dysfonction de cette protéine conduit à une axonopathie.
 - pyruvate kinase isoenzyme M1/M2 : rôle dans la glycolyse anaérobie
 - créatine kinase M-type : conséquence de l'amyotrophie
 - 4 protéines d'un grand intérêt sont perturbées : triosephosphate isomérase, protéine DJ-1, protéine epsilon 14-3-3 et du précurseur PO de la myéline
- Poursuite de l'identification des protéines modifiées chez les G93A âgées de 120 jours et de l'analyse des animaux âgés de 60 (début de la dénervation distale) et 90 jours (perte des axones au niveau des racines ventrales).

Il s'agit là d'un travail qui concerne le modèle expérimental de SLA qui est la souris SOD afin d'essayer de comprendre en quoi les prolongements nerveux des motoneurons de ces souris SOD sont différents de ceux des prolongements nerveux de cellules nerveuses motrices normales.

On compare les souris normales et les souris malades par des techniques très sophistiquées qui permettent, à partir de broyats de nerfs sciatiques, d'isoler l'ensemble des protéines qui sont constitutives de ces nerfs et voir si il y a des différences.

Alors pourquoi aller chercher ces différences ?

Tout simplement parce que certaines de ces différences sont probablement des conséquences de la maladie mais d'autres sont peut-être causales de la maladie. Et si on arrive à isoler des protéines qui sont différentes chez l'animal malade par rapport à l'animal normal, cela

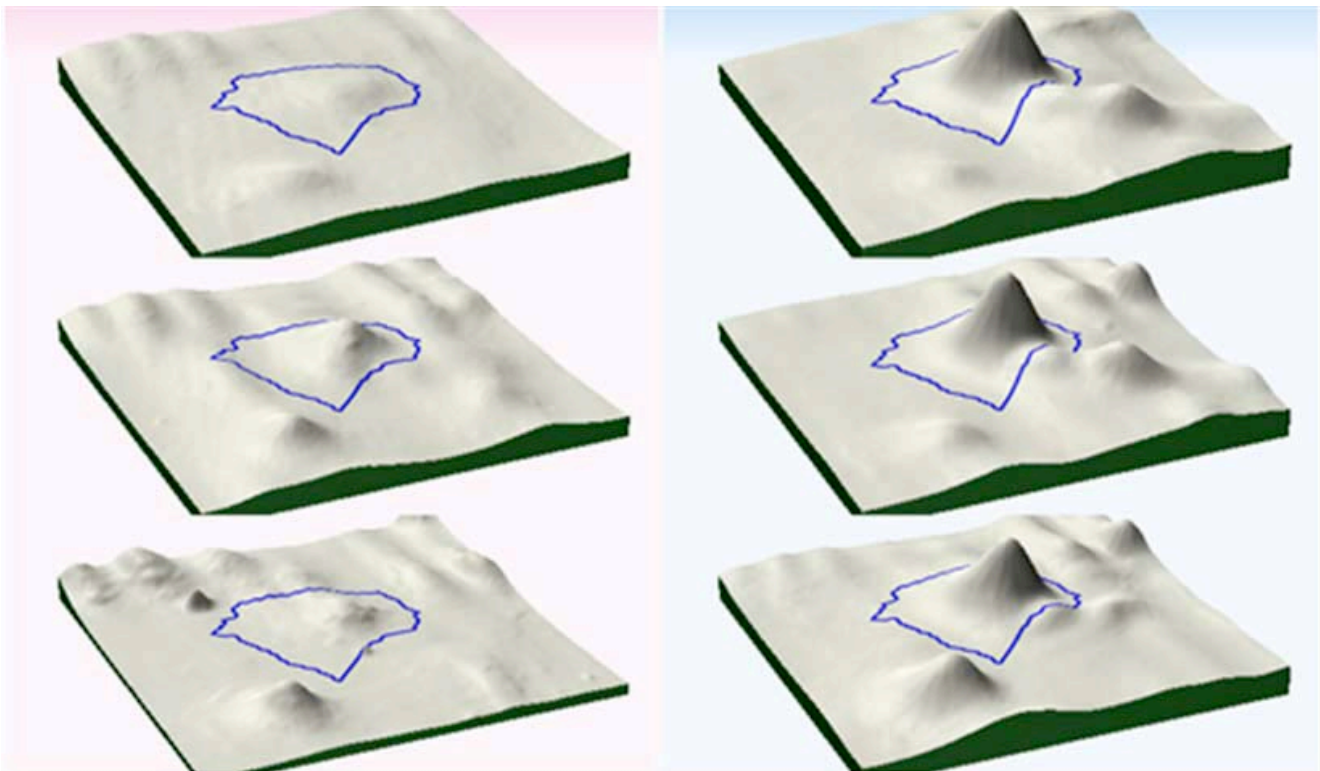
pourrait constituer une piste pour comprendre quelle est l'anomalie dans la cellule nerveuse motrice dans la SLA.

Les données qui sont présentées sont encore préliminaires.

Stéphanie Millecamps a montré que certaines protéines étaient augmentées, d'autres sont diminuées, avec une interprétation pour chacune des protéines dont on voit que certaines sont probablement la conséquence de la maladie (par exemple les peptides des neurofilaments qui sont diminués, ce n'est pas étonnant lorsqu'il y a une perte en motoneurones) mais il y a une discussion pour considérer que certaines des anomalies protéiques pourraient être des pistes intéressantes concernant la physiopathologie c'est-à-dire le fonctionnement anormal de la cellule nerveuse dans la SLA.

Analyse du contenu axonal par protéomique chez les souris G93A

Stéphanie Millecamps



Exemple du neurofilament NF-L à 120 jours : le pic est diminué chez les 93A à gauche par rapport aux contrôles à droite

Vous voyez sur le schéma ci-dessus le genre de technique qui est utilisée pour montrer ces protéines du neurofilament qui sont obtenues et vous voyez que, à gauche on a une diminution du pic qui est extrêmement nette par rapport aux figures de droite.

A droite, nous avons les souris normales et, à gauche, il y a effondrement de ce pic qui représente les protéines de neurofilaments.

C'est ce type de méthode qui est utilisé dans cette étude qui se poursuit actuellement.

2 - Physiologie des motoneurones lombaires dans un modèle murin de S.L.A.

Jacques DURAND (Laboratoire Plasticité et Physiopathologie de la Motricité, Marseille)

- propriétés électriques et morphologiques des motoneurones dans deux modèles murins de la SLA (SOD1 G93A et SOD1-G85R)

- les altérations des motoneurones lombaires de la souris transgénique surviennent dès la deuxième semaine postnatale, bien avant que les souris transgéniques ne présentent des symptômes de la maladie.
- un dérèglement dans un des mécanismes ioniques sous-tendant la décharge des motoneurones surviendrait dans la première semaine postnatale
- un dérèglement ionique qui précède les altérations morphologiques pourrait bien en être la cause, comme une hyperexcitabilité due au courant sodique persistant.
- l'hypothèse d'une désorganisation précoce des réseaux spinaux pourra seulement être écartée par la poursuite des travaux portant sur l'expression développementale des protéines de transport en western blot et l'étude de l'organisation des réseaux pré-moteurs par le virus de la rage à différents âges

Le deuxième rapport intermédiaire provient d'un chercheur qui s'intéresse toujours au modèle de souris SOD mais là non pas par des techniques de biochimie mais surtout par des techniques d'électrophysiologie.

Il étudie ces souris à un âge très précoce avant que la maladie n'apparaisse et il a pu montrer qu'avant même que la souris ne présente les signes de la maladie, il y avait déjà des dysfonctionnements au niveau électrophysiologique.

Alors quand on parle d'électrophysiologie, il faut savoir que ce sont des chercheurs qui utilisent des techniques au niveau unitaire, au niveau de la cellule elle-même. Il s'agit de techniques très sophistiquées qui explorent les canaux ioniques. C'est un travail fouillé et très fin qui a montré l'existence d'une hyper excitabilité à un stade extrêmement précoce et que cette hyperexcitabilité pouvait être due à un courant sodique anormal.

Ainsi, on pourrait avoir des anomalies extrêmement précoces du potentiel électrique qui se déplace tout le long de la cellule nerveuse et qui sert à faire fonctionner la cellule.

3 - ETUDE DES CIRCONSTANCES ET DES CAUSES DE DECES DANS LA SLA

Projet de Recherche Multicentrique

Centre coordonnateur : Centre SLA de Limoges (Pr Couratier)

- Recenser de manière prospective les causes de décès de 302 patients atteints de SLA à partir du 1er mars 2006 dans quinze régions françaises référencées par un Centre expert SLA
- Décrire les circonstances et l'état fonctionnel des patients au moment du décès
- La plupart des patients (63%) décèdent en structure hospitalière
- Une décompensation respiratoire est déclarée comme cause de décès dans 77 % des cas
- La cause de décès reste indéterminée chez 13% des patients
(6% en structure hospitalière et 23% au domicile des patients)
- 33% avaient une ventilation non invasive, 3% une trachéotomie et 37% une gastrostomie d'alimentation.

Le troisième projet dont nous avons eu le rapport final est un projet collaboratif de type épidémiologique, coordonné par le Pr Couratier (Centre SLA de Limoges), auquel a participé un grand nombre de Centres SLA français. Il s'agissait d'étudier les circonstances et les causes de décès dans la SLA, étude prospective qui a concerné 302 patients atteints de SLA, afin de mieux préciser les conditions ayant conduit à l'aggravation et au décès de ces patients. On voit, par exemple, que dans ¼ des cas, le décès n'est pas survenu d'une décompensation respiratoire et dans la moitié de ces cas, la cause du décès reste indéterminée.

Ce travail est important car il permet de voir ce que l'on peut en déduire par rapport à nos connaissances de la maladie.

4 - Etude du système cortico-spinal dans la SLA

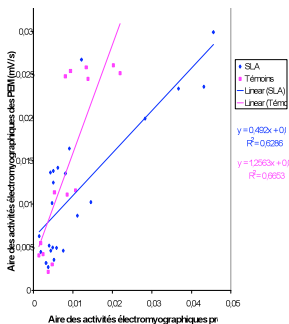
J POUGET, P COZZONE

- L'étude repose sur une batterie de tests et d'exams. Les techniques utilisées permettent une exploration du système moteur dans son ensemble, prenant en compte les différents niveaux du système, du cortex moteur jusqu'aux muscles en passant par le niveau spinal.
- Certaines techniques de recueil et d'analyse ont spécialement été développées pour cette étude.
- Les données ainsi collectées chez les sujets témoins sont comparées à celles obtenues chez les patients atteints de SLA.
- A travers une étude longitudinale, l'évolution de ces mesures sera analysée afin de déterminer si elles peuvent servir de marqueurs d'évolution de la SLA et à mieux appréhender les mécanismes mis en jeu par cette pathologie.

Il s'agit d'un travail clinique mené par moi-même et Patrick Cozzone qui est un chercheur physicien à Marseille. Ce travail concerne l'étude de la voie motrice centrale dans la SLA. C'est une étude, chez les patients SLA, qui va utiliser à la fois des techniques électro-physiologiques et des techniques d'imagerie assez sophistiquées par RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). Il s'agit de mieux étudier l'anomalie de cette voie motrice centrale dans la SLA : déterminer à partir de quand elle intervient dans la maladie, comment elle s'exprime par rapport à la voie motrice périphérique au travers d'une étude longitudinale chez les patients SLA.

Gain des potentiels évoqués moteurs (PEM)

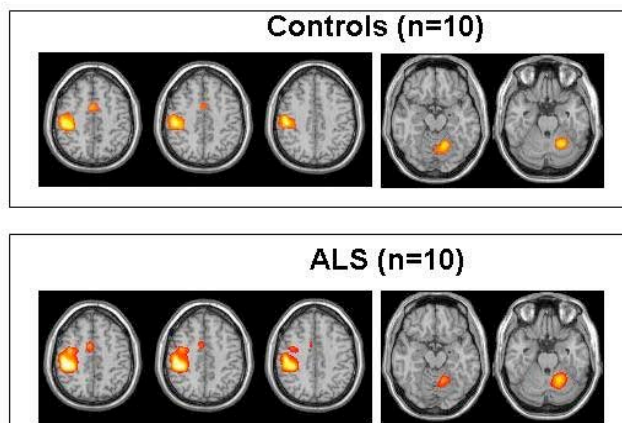
En bleu figurent les données des patients et en rose figurent les données des sujets témoins. La fonction de gain du système moteur cortico-spinal est nettement diminuée par la maladie



Voilà les premiers résultats qui montrent clairement les anomalies électro-physiologiques obtenues par la stimulation magnétique corticale, et qui montrent qu'il y a ce qu'on appelle un gain de fonction de la voie motrice centrale qui est diminué chez les patients SLA par rapport aux sujets normaux.

Etude par IRM fonctionnelle démontre qu'il existe des mécanismes de réorganisation corticale chez les patients atteints de SLA

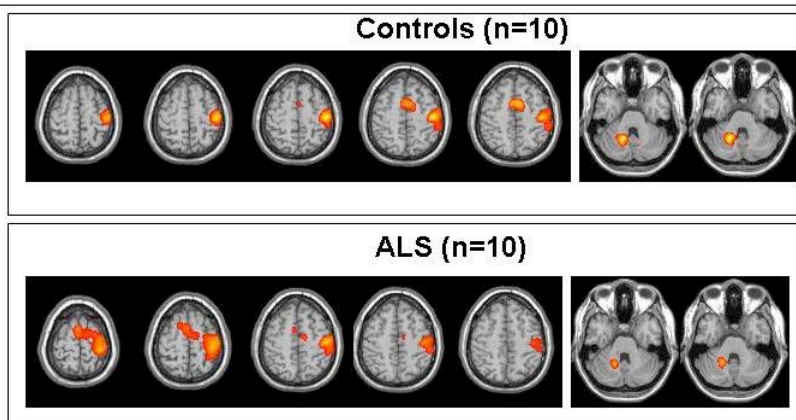
(Random effect, within group and between group analyses, $p < 0.001$, $k=5$, corrected)



En IRM fonctionnelle, on voit qu'il existe également des mécanismes de réorganisation du cortex moteur chez les patients SLA, soit dans le sens d'une hyper-fonction : on voit dans ces zones qu'il y a une hyperactivité chez les patients SLA par rapport aux sujets contrôles.

recrutement supplémentaire de régions motrices normalement mises en jeu dans des mouvements complexes chez les sujets contrôles.

(Random effect, within group and between group analyses, $p < 0.001$, $k=5$, corrected)



hypoactivation notamment dans l'aire motrice supplémentaire contralatérale au mouvement

Mais il peut exister également d'autres zones qui sont en hypoactivation, par exemple au niveau de l'aire motrice supplémentaire, chez le patient SLA par rapport au sujet contrôlé.

Nous en sommes à mi-parcours et nous poursuivons l'analyse longitudinale

Ainsi vous pouvez constater que l'activité du Conseil scientifique est assez abondante, que ce soit pour l'appel à projet ou pour les rapports d'activité, il y a des projets qui concernent à la fois le modèle animal qu'est la souris SOD, mais également des projets de recherche clinique pour essayer de mieux comprendre la maladie elle-même car ce n'est qu'en comprenant mieux qu'on pourra traiter.

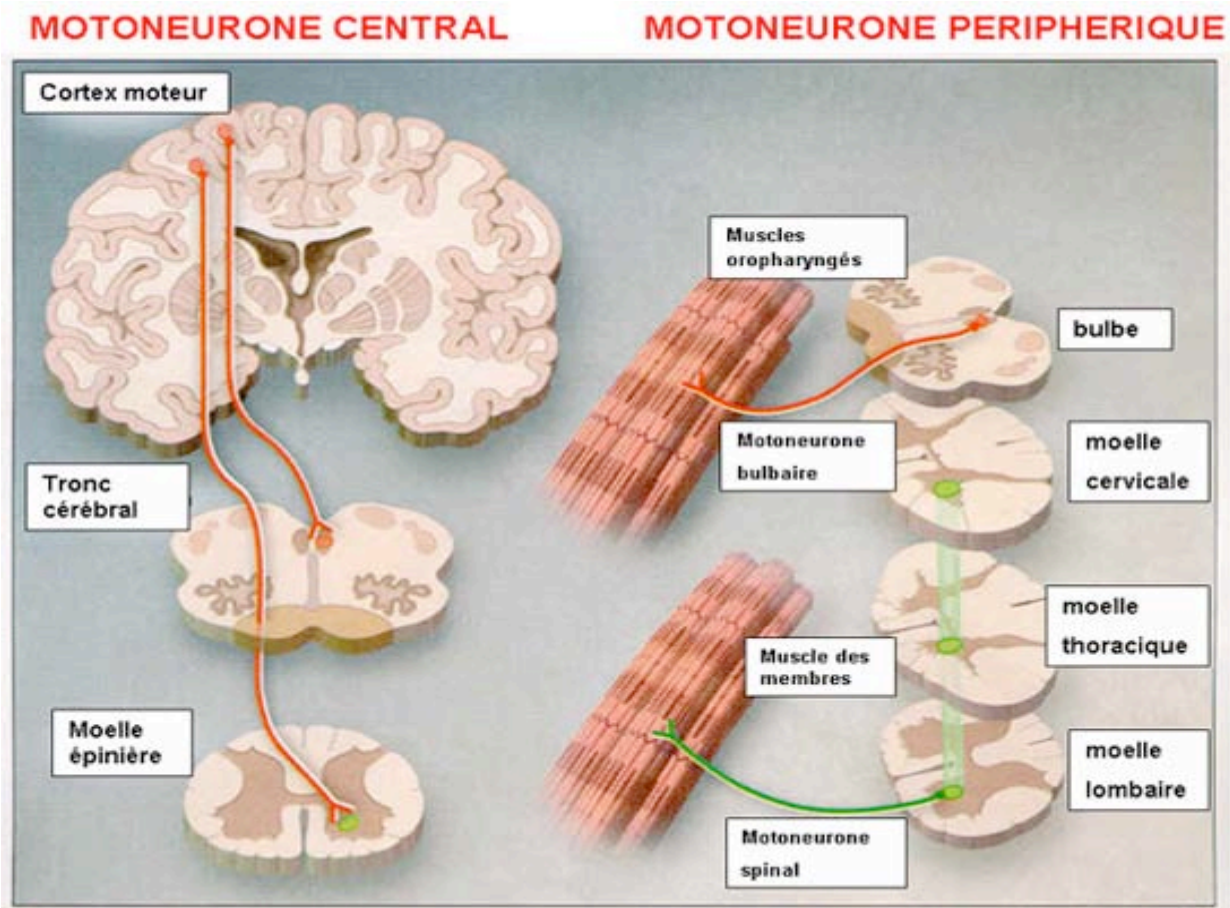
NOUVELLES SCIENTIFIQUES

Pr Vincent MEININGER

A - PATHOLOGIE

LA SLA : UNE MALADIE DE LA CELLULE, DE L'AXONE OU DE LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE ?

Sur le plan pathologique, je vous rappelle que nous avons un motoneurone central et un motoneurone périphérique.



Une question aujourd'hui dans la SLA, et ce n'est pas simple, est de savoir où se situe la lésion initiale.

Dans la cellule nerveuse, il y a le corps cellulaire et l'axone, et une des hypothèses que nous avons est que l'atteinte initiale ne serait pas cellulaire mais axonale et qu'elle pourrait même se situer dans une zone particulière, à la jonction entre l'axone et le muscle qui est ce que l'on appelle la jonction neuro musculaire.

Ainsi, on voit combien tout ceci est complexe puisque, 150 ans après Charcot qui a décrit la SLA pour la première fois, on se demande encore si la SLA est une maladie cellulaire, de l'axone, ou de la jonction neuro-musculaire.

Cela dit, on a deux motoneurones, un central, un périphérique et donc, si la SLA est une maladie de la jonction neuro-musculaire, comment expliquer que le processus pathologique passe du neurone périphérique au neurone central ?

Et comment expliquer également que certains malades débutent leur maladie, en tout cas au moins cliniquement, par une atteinte des neurones centraux au niveau du cortex cérébral ?

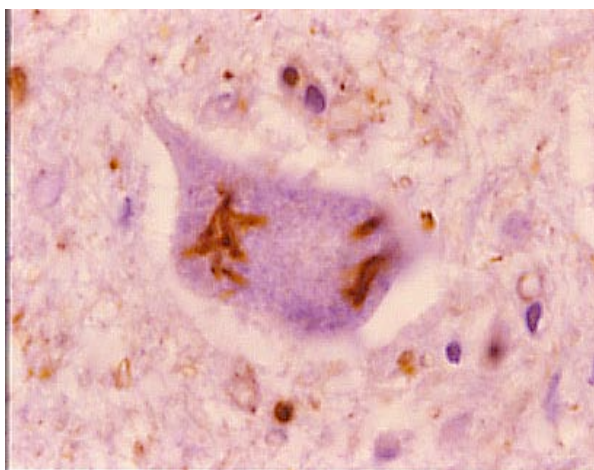
Cette question n'est absolument pas résolue pour le moment.

LA SLA : UNE PATHOLOGIE A INCLUSIONS

Les maladies neurodégénératives (SLA, Maladie de Parkinson, Maladie d'Alzheimer) se traduisent toutes par des accumulations de protéines que l'on appelle des inclusions.

Dans les neurones des patients SLA, on sait maintenant qu'il y a des inclusions que l'on peut mettre en évidence en les marquant soit par des colorants, soit par des réactions dites d'immunofixation. Pour ces réactions, il faut connaître cependant la nature des composants des inclusions.

Ubiquitine



La première protéine identifiée est l'ubiquitine. C'est la poubelle de la cellule. Elle sert à évacuer les protéines cellulaires qui se sont abîmées, les déchets de la cellule.

Or, on sait que ce système « ubiquitine-protéasome » est très modifié dans la SLA et que, probablement, les cellules motoneuronales ne sont plus capables d'éliminer les déchets que constituent ces protéines anormales.

Vous savez ce que peut devenir une ville lorsque les poubelles ne sont plus vidées ... c'est exactement la même chose ici, la cellule s'intoxique à cause des produits qu'elle n'est plus capable d'éliminer.

Corps de Léwy

Il existe d'autres inclusions comme certaines dites « de type Corps de Léwy » (ces corps de Léwy ont été décrit aussi dans la maladie de Parkinson mais ils ne contiennent pas les mêmes éléments que dans la SLA).

TDP43

Vous savez que notre problème dans la recherche est d'avoir des modèles animaux de la maladie.

Le modèle dont nous disposons jusqu'à présent est basé sur la mutation codant pour une SOD anormale [*protéine enzymatique : superoxydedismutase*], mutation particulière responsable de la formation des inclusions que nous observons dans la SLA.

Lorsqu'il y a mutation SOD, il y a accumulation de ces inclusions : la protéine SOD devient instable, elle se modifie dans l'espace et va s'accumuler pour former des agrégats. Ce phénomène, nous le connaissons donc pour la SOD (mais aussi pour le prion par exemple).

Or, nous nous sommes aperçus que d'autres protéines intervenant, liées à l'ubiquitine, pouvaient aussi être intéressantes.

La Protéine P62, par exemple, mais surtout, ce qui nous a marqué cette année, ces 18 derniers mois, c'est la **TDP43**. C'est une protéine de transfert de l'ARN [*Acide RiboNucléique*] qui, normalement, se trouve dans le noyau cellulaire et qui, dans la SLA, va s'accumuler dans le cytoplasme [*hors du noyau*].

Cette protéine nous intéresse beaucoup parce qu'on découvre peu à peu ce qu'on appelle la **Protéinopathie à TDP43** c'est-à-dire que l'accumulation de cette protéine va être observée

dans toute une série de pathologies. Et parmi ces pathologies, il y en a surtout deux qui nous intéressent : la Démence Fronto-Temporale et, bien sûr, la SLA.

D'ores et déjà, différentes équipes de recherche dont la nôtre ont détecté une quinzaine de mutations de la TDP 43 chez des patients SLA. On compte actuellement plus de 150 patients ou familles dans lesquels on a identifié une mutation de la TDP43.

C'est capital car c'est la première fois que nous avons une maladie SLA liée à une autre mutation que la mutation SOD.

D'ores et déjà, plusieurs équipes de chercheurs essaient de construire un nouveau modèle de souris transgéniques SLA porteuses de cette mutation TDP43.

C'est essentiel car ce sera la première fois que nous allons enfin pouvoir comparer ces deux modèles et voir quels en sont les recouvrements, car jusqu'à présent nous ne sommes pas convaincus que le modèle SOD représente bien toute la SLA.

En effet, nous avons observé que toutes les formes sporadiques de la SLA présentent des inclusions à TDP43, c'est-à-dire que jusqu'à présent, il y a corrélation à 100% entre la mutation TDP43 et la SLA.

Or, nous savons aussi que les familles qui ont une mutation SOD et qui expriment une SLA, n'expriment pas la mutation TDP 43.

La question est donc : nous sommes-nous trompés ou est-ce que certaines formes familiales de SLA SOD ne sont pas équivalentes aux maladies SLA que nous voyons dans les formes sporadiques ? Ce qui, en grande partie, remettrait en cause le modèle SOD.

D'où l'intérêt de construire ce modèle TDP43.

C'est vraiment pour nous une des grandes avancées de cette année.

LA SLA : UN SYNDROME ?

Un autre aspect de nos investigations nous a vraiment posé question.

Vous savez qu'avec une simple prise de sang d'un patient, on peut examiner l'ensemble de son génome. On parle de « **screening** » du génome que l'on peut effectuer avec des techniques qui sont assez coûteuse et complexes. Néanmoins, dans toutes les maladies (dans le cancer, le diabète ...), on s'y est intéressé pour savoir ce qui se passe.

On prend un groupe de malades et on va « screener » l'ensemble du génome, on va étudier l'ensemble des gènes pour repérer les différences éventuelles entre le génome des personnes malades et celui du groupe témoin.

Or, quand on étudie de petites populations, on s'aperçoit qu'on « sort » des gènes, on en sort un en général. Ainsi, dans la SLA, trois gènes ont été identifiés à partir de populations relativement petites.

Le problème est :

- . premièrement, lorsqu'on change de population, les gènes sont différents.
- . et, deuxièmement, plus on élargit le nombre de patients inclus dans l'étude, moins on a de résultat. Au point que, lors de la plus grosse étude qui ait été faite jusqu'à présent avec des patients SLA, une étude franco-anglo-américaine et canadienne - nous avons participé à hauteur de 900 patients, et actuellement, 3000 malades ont été examinés -, nous n'avons repéré AUCUN gène.

Ce qui pose des questions très complexes : soit la méthode n'est pas bonne et ne permet pas une bonne discrimination des gènes, soit, et c'est la question que nous nous posons de plus en plus, la SLA n'est pas une maladie mais un syndrome qui peut recouvrir des maladies différentes.

ENDOPHENOTYPES DE LA SLA

Par conséquent, notre préoccupation, et ce sera l'objet de notre projet de recherche transversal, est de définir ce qu'on appelle **les endophénotypes de la maladie**.

C'est-à-dire qu'il va falloir trouver les méthodes de découpage, soit clinique soit biologique, qui nous permettront de répartir les malades SLA en groupes homogènes et non plus hétérogènes.

En effet, étudier des malades très hétérogènes c'est en fait travailler pour rien pendant des années (c'est le cas dans le cancer : on sait très bien maintenant qu'il existe plusieurs groupes homogènes dans le cancer du sein, par exemple).

Pour la SLA, la problématique est la même et nous avons sans doute là la très difficile et très importante tâche de découper, à l'intérieur de ce syndrome SLA, des sous-groupes homogènes de patients. C'est cela le projet que nous souhaitons initier grâce aux soutiens financiers que M. Philippe Chatelard a permis d'obtenir.

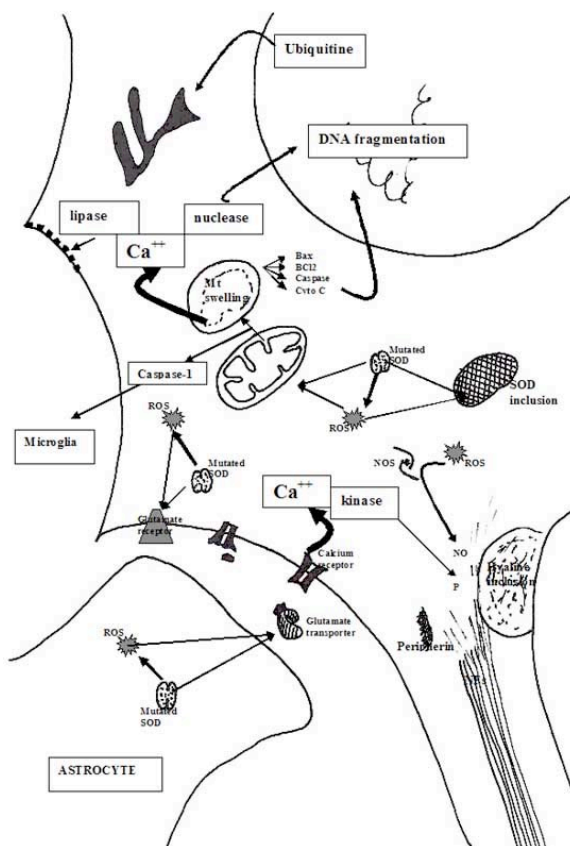
Il s'agit d'un projet énorme qui, ensuite, deviendra probablement un projet collaboratif européen. Nous comptons recruter plus de 1200 malades avec toute une série de prélèvements pour essayer de mieux découper la maladie et ainsi de mieux la comprendre.

Là encore, il s'agit d'un des résultats importants de cette année.

Même si cela vous paraît être des résultats négatifs, ce n'est pas le cas. Il s'agit au contraire de résultats extrêmement fondamentaux.

B - PHYSIOPATHOLOGIE

Nous n'avons pas vraiment d'éléments nouveaux sur le plan de la physiopathologie.



En revanche, on a affiné ce que l'on sait déjà :

1 - Le stress oxydant

On sait que l'oxygène est pathogène pour la cellule.

2 - Le rôle du glutamate

Dans ce domaine, on travaille de plus en plus sur un des récepteurs du glutamate dans des modèles particuliers. On s'aperçoit, notamment, que le modèle de la souris SOD n'est pas forcément le bon et d'autres modèles sont développés actuellement.

3 - Les agrégats

J'en ai parlé plus haut.

On sait mieux maintenant pourquoi la protéine SOD est instable.

La même question se pose pour la protéine TDP43.

4 - L'apoptose

Quelles sont les avancées dans ce domaine ?

En fait, nous ne sommes pas sûrs que la voie apoptotique soit la bonne, d'où l'idée de l'autophagie qui a conduit à l'hypothèse du Lithium.

En effet, il y a un processus de mort cellulaire autre que l'apoptose, qu'on appelle l'autophagie, sur lequel a travaillé l'équipe de Francesco Fornai en Italie, montrant que le Lithium contrôlait le processus d'autophagie, ils ont été conduits à développer l'utilisation du Lithium.

Je reviens sur le fait que le Lithium pose beaucoup de questions, non pas forcément parce qu'il n'est pas actif mais parce qu'il a des effets secondaires qu'il faut qu'on analyse et qu'on comprenne mieux.

5 - La mitochondrie

On le sait, la mitochondrie, c'est ce qui fournit l'énergie cellulaire.

Et on travaille beaucoup pour savoir ce qui est pathogène chez la mitochondrie dans la SLA.

6 - Neurone ? Astrocyte ? Les deux ?



De plus en plus, nous pensons que le neurone n'est pas seul en cause dans le processus pathologique dans la SLA. On pense qu'aux moins deux éléments doivent être défaillants pour que la maladie apparaisse : le neurone et l'astrocyte (cellule qui entoure le neurone) et probablement d'autres cellules.

Autrement dit, si dans une souris SLA on introduit la mutation SOD uniquement dans le neurone, la souris ne deviendra pas malade. Si on introduit la mutation SOD uniquement dans les astrocytes, elle ne deviendra pas malade non plus.

Pour que la souris soit malade, il faut que la mutation soit présente dans les deux et probablement même les trois, avec le muscle vraisemblablement ...

D'où une théorie développée par le Dr Julien au Canada : pour qu'il y ait passage entre le neurone et l'astrocyte, de petites entités sont nécessaires, les chromogranins qui iraient du neurone vers l'astrocyte. D'où l'idée de Julien de développer des anticorps anti-chromogranins pour empêcher le passage du neurone à l'astrocyte de l'un à l'autre en enlevant les chromogranins pathogènes du cerveau.

Cette piste n'est pas inintéressante. Il faut se donner encore au moins 6 mois avant d'avoir des résultats.

7 - La microglie et l'inflammation.

L'avancée de cette année dans ce domaine est que nous savons maintenant que ce ne sont pas uniquement les cellules inflammatoires situées à l'intérieur du cerveau qui sont en cause mais que, dans la SLA, les cellules inflammatoires de l'organisme sont capables de rentrer dans le cerveau et de participer à cette inflammation.

Ce phénomène évoque une autre pathologie : la Sclérose en plaques.

C'est pourquoi, actuellement, on travaille pour savoir ce que ces deux pathologies peuvent avoir en commun et peut-être, à terme, appliquer à la SLA certaines thérapeutiques de la Sclérose en plaques.

8 - Le VEGF [Vascular endothelial growth factor]

Le VEGF est un facteur de croissance un peu particulier qui intervient dans la néoangiogénèse. Il est important dans la création des vaisseaux sanguins.

Or, il est anormal dans la SLA et on cherche à savoir comment.

D'où une théorie du rôle des vaisseaux dans la SLA.

Surtout, on commence déjà les premiers traitements par le VEGF : nous en sommes aux premières approches thérapeutiques

C'est assez compliqué car ce ne sont pas de simples comprimés. Il faudra en effet injecter la protéine VEGF directement dans le liquide qui entoure le cerveau, le liquide céphalo rachidien.

9 - La jonction neuro-musculaire

De plus en plus, la jonction neuromusculaire est mise en cause dans la SLA.

En effet, toute une série d'études donnent de nombreux arguments pour penser qu'elle est anormale. Tout un travail est développé, notamment par Gaëlle Bruneteau dans notre équipe, mais aussi par d'autres chercheurs.

Dans la SLA, nous savons maintenant que, très précocement, existent des anomalies de la jonction neuro-musculaire.

10 - Le muscle et la protéine NOGO

D'où un intérêt aussi pour le muscle avec cette protéine un peu particulière qui est NOGO mais nous allons déjà au-delà puisque notre intérêt pour le muscle ne porte pas uniquement sur NOGO mais sur l'ensemble des gènes du muscle des patients SLA.

Nous sommes actuellement en train d'isoler toute une série de gènes pathogènes qui sont soit sous-exprimés, soit sur-exprimés et qui pourraient donner un certain nombre d'indications sur de possibles **marqueurs moléculaires de la maladie.**

Il s'agit là d'études complexes mais nous avons bien avancé. Il faut encore finaliser ces études, à la fois chez la souris et chez l'homme, sur ces gènes qui ne marchent pas dans la cellule qui sont réprimés ou au contraire dont l'activité est augmentée dans la maladie.

Là encore, cette hypothèse génère de nouvelles pistes thérapeutiques et nous allons débiter prochainement les premières études pour appliquer ces résultats à la thérapeutique.

C - La Clinique

1 - Evolution : dans la SLA, le hasard instantané varie dans le temps

Sur le plan clinique, je veux rappeler tout d'abord qu'il n'y a pas un mais plusieurs profils évolutifs et que, par exemple, il y a des patients SLA authentiques qui sont tout à fait stables.

2 - Un effet favorable : les lipides

Ce que nous avons montré, et qui a bousculé certaines idées reçues, c'est que les lipides sont un facteur important dans le pronostic de la maladie. Et particulièrement, ce qu'on a l'habitude d'appeler le « mauvais cholestérol ».

Depuis, on a montré que les hypocholestérolémiants et notamment les statines sont probablement nocifs au cours de la maladie.

Les lipides (graisses, œufs et autres) auraient donc un rôle protecteur dans la SLA car le meilleur aliment du muscle n'est pas le sucre, contrairement à ce qu'on pense, mais ce sont les graisses.

Ces résultats demandent à être confirmés. Ils n'ont pas été retrouvés en Italie, mais par contre, les allemands ont retrouvés les mêmes choses.

3 - Faire des bilans réguliers

Dans les Centres SLA, nous avons préconisé de faire des bilans réguliers (moteurs, nutritionnels, respiratoires) parce que nous savons, d'une part, l'importance de l'**adaptation nutritionnelle** et, surtout, celle de l'**aide respiratoire**. Elle a bouleversé le pronostic des patients, c'est une vraie avancée. Elle n'est pas toujours facile mais elle a clairement modifié à la fois la durée et la qualité de vie des patients.

Ainsi, au-delà de l'approche purement thérapeutique, cette approche respiratoire est vraiment une des avancées importantes des deux ou trois dernières années.

Dans ce domaine, vous savez aussi que, grâce au soutien de l'ARS, nous avons débuté à la Salpêtrière tout un projet de stimulation électrique au point moteur du diaphragme, précoce ou tardif au cours de la SLA.

C'est une étude en cours, qui a bien avancé d'ailleurs et dont nous vous donnerons bientôt les résultats.

D'où l'importance de l'approche multidisciplinaire qui modifie probablement de six mois à un an la durée de vie des patients. Ainsi, le simple fait de prendre en charge un patient SLA, c'est déjà changer son profil évolutif.

D - QUELS TRAITEMENTS ?

L'EFFET DIFFERENTIEL SURVIE/FONCTION

Pour ce qui est des traitements, je ne vais pas sembler être très « valorisant ». Néanmoins, ce n'est pas aussi simple.

1 - Le Riluzole

Favorable sur la survie / peu d'effet fonction

Vous savez que nous avons confirmé par d'autres études l'effet clair du *Rilutek*, à la fois sur la survie et probablement en partie sur la fonction.

Les résultats des premières études ont été complètement confirmés par toutes les études qui ont suivi. Contrairement à ce que certains ont pu dire, c'est clair et consistant : le *Rilutek* est efficace.

2 - Le Xaliproden seul

Favorable sur la fonction / pas d'effet survie

Nous avons utilisé le *Xaliproden* et pour de multiples raisons, nous n'avons malheureusement pas été suivis par la FDA [*Food and Drug Administration = agence américaine du médicament*]. Le *Xaliproden* avait pourtant montré un effet à lui tout seul.

Le problème est que, placé en interaction avec le *Rilutek*, il avait un effet nocif, ce qui posait de nombreux problèmes.

Il avait un effet, non pas sur la survie mais sur la capacité vitale, ce qui a conduit à dire que nos résultats n'étaient pas consistants.

3 - L'Acétate de Glatiramer et le ONO 2506 *Pas d'effet, ni sur la fonction, ni sur la survie*

Nous avons fait deux études récentes.

La première avec l'**Acétate de Glatiramer** qui est un produit anti-inflammatoire utilisé dans la Sclérose en plaques et la seconde avec le **ONO2506** qui est aussi un anti-inflammatoire et un anti-apoptotique, développé par un laboratoire japonais.

L'Acétate de Glatiramer n'est pas délétère mais il n'a malheureusement pas montré d'efficacité.

Et je peux vous dire aujourd'hui que l'essai ONO 2506 est également négatif.

4 - La Gabapentine et le Topiramate *Nocifs sur la fonction / Pas d'effet sur la survie*

Chaque année, je mets en garde les patients sur l'utilisation sauvage de produits dont on a montré l'efficacité chez l'animal et je souligne aussi l'importance des groupes placebo. Pourquoi ?

Parce que, par exemple, pour deux produits : la **Gabapentine** et le **Topiramate**, qui sont des antiépileptiques disponibles sur le marché et efficace sur la souris, les études ont montré un effet négatif chez l'homme : on a aggravé les patients sur le plan fonctionnel avec l'un et l'autre de ces produits.

D'où, encore une fois, l'importance de ne pas se précipiter sur un produit disponible sur le marché sous prétexte qu'on a montré un effet. On voit trop souvent arriver ce genre de choses et je répète qu'il faut l'éviter.

5 - Les facteurs de croissance: BDNF, CNTF, IgF - La Pentoxifylline *Pas d'effet sur la fonction / Nocifs sur la survie*

Nous savons que d'autres molécules ont eu un effet défavorable sur la survie et pas d'effet sur la fonction. Cela a été le cas des facteurs de croissance, comme le BDNF ou l'IgF et aussi sur la **Pentoxifylline**. Ces trois produits ont plutôt aggravé les patients traités.

D'où l'intérêt du groupe placebo car la comparaison entre groupe traité et groupe placebo a permis d'arrêter les études avant la fin et donc de limiter les effets nocifs.

Pourquoi les résultats sont-ils négatifs ?

Ils peuvent être liés à de multiples paramètres :

- . ils peuvent être liés au modèle animal (puisque toutes ces molécules ont montré leur activité chez l'animal),
- . ils peuvent être liés à ce qu'on appelle le « design » de l'essai c'est-à-dire à la manière dont son faits les essais thérapeutiques chez l'homme (par exemple, il y a souvent une seule dose qui est utilisée avec des paramètres qui ne sont pas toujours ajustés),
- ils peuvent être liés à des groupes de patients hétérogènes.

E- LES BIOMARQUEURS

Ainsi, nous réfléchissons actuellement sur ce problème et, surtout, nous essayons de développer ce qu'on appelle des « biomarqueurs » c'est-à-dire des marqueurs biologiques qui, pour autant qu'ils soient mesurés objectivement et évalués, nous permettraient à la fois d'identifier :

- . la maladie,
- . des sous-groupes de la maladie,
- . et, surtout, de déterminer la variation de ces marqueurs lorsqu'on administre un produit afin, lors des essais thérapeutiques, d'améliorer la sélection des patients, de diminuer la durée des essais et de diminuer le nombre de patients.

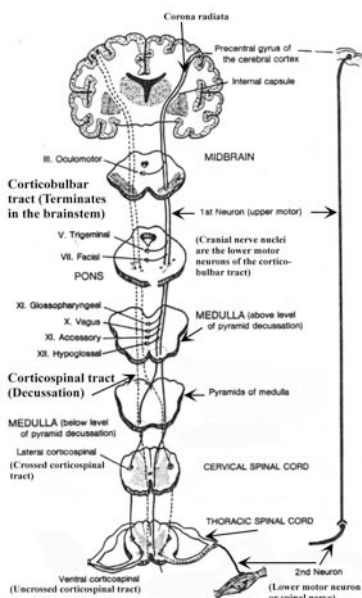
Dans la SLA, nous aimerions, bien sûr, que ces marqueurs nous permettent

- . un diagnostic plus fiable et plus précoce (car nous savons que traiter tôt est un facteur important de l'efficacité des traitements actuels et à venir)
- . et un traitement plus efficace.

De très nombreux marqueurs sont possibles (génétiques, cliniques : imagerie, électrophysiologie ..., biochimiques : protéines, lipides ..., étude des protéines ...) mais, jusqu'ici, nos résultats sont loin d'être simples.

I - Marqueurs cliniques

1 - Evaluer la perte en motoneurones médullaires



Pour évaluer la perte des motoneurones médullaires, les seules études dont nous disposons sont surtout neuro-physiologiques.

Pour quantifier le nombre de fibres nerveuses qui sont perdues, on utilise une méthode très sophistiquée appelée la « *motor unit number estimation* ».

C'est une mesure quantitative qui donne le nombre d'unités motrices fonctionnelles innervant un muscle corrélée avec la force musculaire et la progression de la maladie.

Mais cette méthode n'est pas facile à utiliser actuellement car elle est extrêmement difficile à appliquer pour étudier un produit sur de larges études.

C'est pourquoi nous avons développé tout un travail en collaboration avec les Etats-Unis pour la simplifier le plus possible afin de pouvoir l'utiliser dans des essais thérapeutiques.

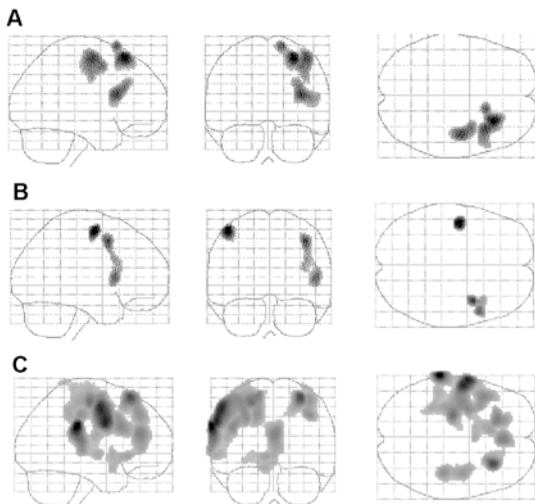
2 - Evaluer la perte en motoneurones corticaux

Autre objectif : évaluer la perte des motoneurones corticaux.

Nous pouvons le faire avec des techniques de radiotraceurs assez sophistiquées avec, notamment, un produit particulier qui est le *flumazenil* qui pourrait marquer les motoneurones corticaux.

Mais, pour l'instant, la méthode est difficile à standardiser et nous n'arrivons pas encore à obtenir quelque chose de très pur qui nous permettrait de quantifier facilement les motoneurones corticaux.

3 - Spect : compter les vaisseaux ?



Il s'agit d'une autre méthode d'exploration par laquelle on essaie de quantifier des vaisseaux. Même si quantifier des vaisseaux ce n'est pas quantifier la fonction, c'est peut-être néanmoins un bon mode d'approche.

Nous sommes donc en train de développer cela car, nous en avons parlé à propos du VEGF, il y a toute une théorie sur l'importance de la vascularisation dans la SLA non pas simplement pour nourrir les neurones mais également en tant que phénomène pathologique, soit primitif, soit secondaire. Il y aurait donc une hypovascularisation au cours de la SLA.

4 - Spectro-IRM

On peut aussi utiliser une technique un peu particulière qui est la spectro-IRM. Cette spectro-IRM met en évidence des substances à l'intérieur du cerveau.

a - N-acétyl aspartate

On ne peut pas tout mettre en évidence mais, par exemple, on a isolé N-acétyl aspartate : on sait qu'il est diminué dans le cortex moteur au cours de la SLA.

On pourrait penser que ce soit un marqueur diagnostic mais sa spécificité n'est que de 47 % c'est-à-dire qu'en fait, il n'y a pas de spécificité de ce marqueur par rapport à la pathologie. On ne peut donc pas l'utiliser comme un bon marqueur pour faire le diagnostic de la maladie. Par ailleurs, sa sensibilité n'est que de 88 %, on ne peut donc pas l'utiliser non plus sur le plan de la discrimination de la pathologie.

Peut-être pourrait-il être un marqueur pronostic mais nous ne pouvons pas encore l'utiliser car nous ne disposons que d'une seule étude pour l'instant. Nous ne sommes pas complètement sûrs.

En tout cas, il ne peut pas être utilisé actuellement dans les essais thérapeutiques car il y a une trop grande variabilité.

b - Myo inositol

D'autres marqueurs ont été proposés notamment pour évaluer la **prolifération astrocytaire** afin de voir si on diminuait cette prolifération dans les essais thérapeutiques.

On a isolé le myo inositol mais il n'y a pas de consensus complet sur le fait que cette substance marquerait bien les cellules gliales.

5 - Evaluer la dégénérescence axonale

On s'est demandé comment évaluer la dégénérescence axonale puisque il y a à la fois une perte des cellules et une perte des axones. Et nous pensons de plus en plus, au vu des résultats que nous avons, qu'il y a une indépendance entre la perte des axones et la perte des cellules c'est-à-dire qu'elles ne sont pas corrélées.

a - Coefficient de diffusion de l'eau

Par une technique dite de « diffusion de l'eau » [l'eau est présente dans tous les tissus et va y diffuser différemment en fonction de l'existence de fibres ou de cellules ; cette technique était très utilisée lors des accidents vasculaires cérébraux], on s'est aperçu qu'il y avait une anomalie de cette diffusion de l'eau dans la SLA.

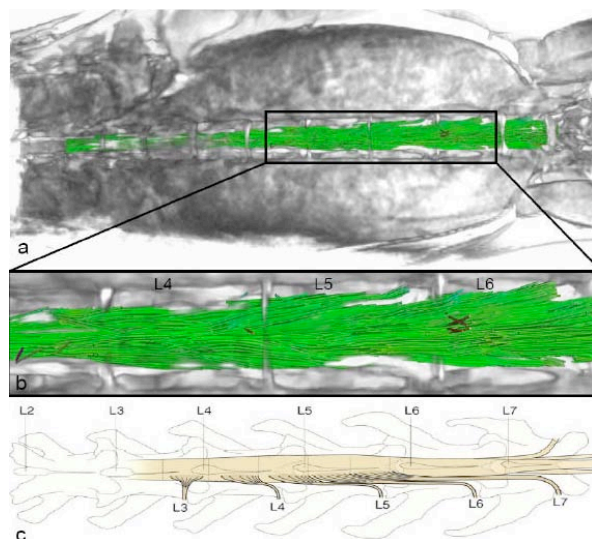
Sachant que la diffusion de l'eau peut être *isotrope* [l'eau diffuse largement et de façon homogène quand il n'y a que des cellules] ou *anisotrope* [lorsqu'il y a des fibres, l'eau va suivre ces fibres], on a donc poussé plus loin et recherché si il y avait des anomalies de diffusion de l'eau dans le faisceau pyramidal en calculant le **coefficient d'anisotropie**.

Toute une série de publications ont confirmé que le coefficient d'anisotropie de la voie pyramidale est anormal dans la SLA, ce qui n'est, bien sûr, pas étonnant mais ces études ont aussi permis de confirmer qu'elle n'était pas anormale sur tout son parcours.

Ainsi, en utilisant cette méthode, on peut dire qu'on a des marqueurs de la perte cellulaire et des marqueurs de la perte axonale mais cette méthode n'est pas encore suffisamment fiable pour pouvoir être utilisée dans les essais thérapeutiques.

On s'aperçoit en effet qu'elle reste encore trop peu spécifique (70 %) même si elle est sensible (95 %)

b - Tractographie



Nous pouvons visualiser de mieux en mieux les faisceaux, les voies anormales.

Et surtout, ce qui nous importe maintenant, c'est de visualiser les faisceaux dans la moelle épinière.

C'était, jusqu'ici, une technique d'imagerie extrêmement difficile mais il y a maintenant tout un travail développé avec l'AFM pour visualiser les faisceaux au niveau de la moelle épinière et peut-être pouvoir les quantifier, ce qui serait un progrès très important.

Vous voyez (photo) ces fibres que l'on peut visualiser en IRM chez l'animal, mais on devrait obtenir des choses assez comparables chez l'homme maintenant.

II - Marqueurs biochimiques

Sur le plan biochimique, on a aussi de nombreux marqueurs (marqueurs de la perte axonale, de l'inflammation, du glutamate, du stress oxydatif, facteurs de croissance ...) mais, d'une part, les résultats sont extrêmement difficiles à obtenir et surtout, beaucoup de ces résultats ne sont obtenus que dans le Liquide céphalo rachidien.

Or on s'aperçoit que les résultats sont très variables en fonction des équipes et il faut savoir pourquoi mais, globalement, quel que soit le marqueur, on ne dépasse jamais 60 % des patients.

Par exemple, pour le marqueur du Glutamate, on sait qu'il est anormal dans le Liquide céphalo rachidien chez seulement 2/3 des malades. Le marqueur du stress oxydatif est anormal chez 70 à 80 % des patients. Pour le VEGF, on obtient des résultats qui sont assez hétérogènes et qui dépendent probablement du degré d'hypoxémie.

En fait, pour tous ces marqueurs, il faut tenir compte de deux choses :

- ils sont sensibles aux conditions de prélèvement,
- et ils sont probablement sensibles au fait que le Liquide céphalo rachidien n'est pas un milieu stable. C'est en effet un milieu où il y a une production, un flux et une résorption comme c'est le cas pour le sang par rapport au rein [il y a absorption au niveau intestinal, passage dans le sang, puis élimination par le rein].

Pour le Liquide céphalo rachidien, c'est la même chose et personne jusqu'ici, ne s'en est vraiment préoccupé.

Pour l'instant, nous ne savons pas bien évaluer le flux du Liquide céphalo rachidien mais nous avons toutes les raisons de penser qu'il est anormal chez les patients qui ont une maladie neurodégénérative.

De même que dans la maladie d'Alzheimer, on commence à montrer dans la SLA qu'il y a des anomalies des flux du Liquide céphalo rachidien et qu'avec les biomarqueurs, si on n'ajuste pas les résultats obtenus en fonction de la production et de l'élimination, ce que l'on dose n'a aucune valeur.

Autrement dit, tous les résultats obtenus avec tous ces marqueurs doivent être modulés par une meilleure connaissance des flux et du processus d'élimination de ces traceurs dans le Liquide céphalo-rachidien.

D'autre part, au début des études thérapeutiques, nous demandons maintenant de plus en plus qu'elles débutent avant tout par un tout petit nombre de patients auxquels on va demander beaucoup d'efforts pour que nous puissions d'abord déterminer si les substances que l'on administre ont un effet sur ces marqueurs.

Ainsi, on d'organise en trois temps :

- . pour connaître les marqueurs en fonction des flux,
- . pour savoir quel est le rôle de certaines substances sur ces marqueurs : est-ce qu'elles les modulent ou est-ce qu'elles ne les modulent pas ?
- . pour pouvoir isoler des groupes de patients en fonction de leur possibilité ou non d'éliminer ces substances et de leurs particularités cliniques.

Je comprends la déception de certains vis-à-vis de la recherche qui n'avance jamais assez vite. Mais après une période assez simple où on se bornait à donner une substance pour voir si ça marchait ou pas, vous voyez qu'il y a maintenant tout un travail fondamental beaucoup plus élaboré qui doit répondre aux questions suivantes :

- . quels types de malades ?
- . quels types de substances nous allons étudier ?
- . comment ces substances sont métabolisées dans l'organisme malade ?
- . sont-elles métabolisées chez tous les malades ou pas ?
- . et quelles actions les médicaments ont-ils sur ces substances ?

III - Transcriptomique, Métabolomique et protéomique

Enfin, sachez qu'il y a actuellement des méthodologies extrêmement élaborées de l'étude des protéines ou de ce qu'on appelle l'ARN messager, le transcriptome.

Ces méthodes qui sont des techniques très sophistiquées nous permettent de mieux identifier des protéines anormales chez les patients, c'est ce qu'on appelle la transcriptomique, la métabolomique ou la protéomique.

Elles sont de plus en plus appliquées à toutes les pathologies dont la SLA.

Cela paraît facile mais, en fait, cela demande un énorme travail de traitement statistique.

Par exemple, cela fait trois ans que nous travaillons sur le transcriptome musculaire de 9 patients pour essayer de bien identifier le traitement statistique

Car analyser 120 à 130 000 gènes et essayer d'en tirer deux ou trois qui sont significatifs, cela veut dire qu'il y a un traitement statistique et une réflexion complexes qui demandent beaucoup de personnels et surtout des outils mathématiques que nous n'avons pas encore complètement.

F - CULTURE DE FIBROBLASTES

Enfin, vous avez tous entendu parler de la culture des fibroblastes [cf dépêche ARS août 2008].

Pourquoi est-ce important ?

C'est une révolution parce qu'en prenant simplement quelques fibroblastes, nous pouvons maintenant transformer des cellules en motoneurones.

C'est ce qui a été fait chez des patients porteurs d'une mutation SOD : on a créé des motoneurones porteurs de la maladie.

Cela va permettre de créer des lignées cellulaires et d'étudier les vrais mécanismes de la maladie, non plus par l'intermédiaire du transgène sur la souris qui pose plein de questions, mais à partir des cellules mêmes qui sont pathologiques.

Le projet présenté par l'Institut Pasteur est un projet encore plus intéressant.

En effet, dans ce projet, on ne prend pas les cellules porteuses de la mutation SOD mais celles des formes sporadiques. Et on essaie de créer des motoneurones chez des patients sporadiques pour voir ce qui se passe et non plus travailler à partir de mutations dont on n'est pas complètement sûrs de l'homologie avec les formes sporadiques.

Vous voyez là encore que ce sont des projets très importants et très lourds.